

ZUR METHODIK DES ADIURETINNACHWEISES
IM MENSCHLICHEN BLUT

VON

ORTWIN PPETERSCHMITT

Mainz 1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554405_0050

ZUR METHODIK DES ADIURETINNACHWEISES

IM MENSCHLICHEN BLUT

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

ORTWIN PETERSCHMITT

aus Kaiserslautern

MAINZ

1963

Dekan: Professor Dr. Dr. Wagner
Referent: Professor Dr. V. Friedberg
Korreferent: Professor Dr. Thomsen
Tag der mündl. Prüfung: 11. November 1963



GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung	1
 TEIL I	
1) Geschichtlicher Rückblick	1
2) Nomenklatur	2
3) Standarde und Substandarde	3
4) Das hypothalamo-hypophysäre System	6
a) Bildungsort der Hypophysenhinterlappenhormone	6
b) Produktion der Hypophysenhinterlappenhormone - Neurosekretion	7
c) Die Neurohypophyse	10
d) Ausschüttung der Hypophysenhinterlappenhormone	12
e) Hormonproduktion in verschiedenen Lebensabschnitten	15
f) Das hypothalamo-neurohypophysäre System im Tierreich ...	17
5) Neurosekretorischer Rhythmus	18
a) Tag-Nachtrhythmus	18
b) Jahreszeitliche Unterschiede	19
6) Beziehungen des hypothalamo-hypophysären Systems zum übrigen Zentralnervensystem	19
a) Sympathicus und Parasympathicus	20
b) Psyche	20
c) Auge	22
d) Ohr	22
e) Motorik	23
7) Operative Eingriffe zum Studium des hypothalamo-hypophysären Systems	23
8) Regulation der Adiuretinausschüttung und Produktion	24
a) Physiologische Regulation	24
b) Anderweitige Beeinflussung der Adiuretinproduktion	28
9) Adiuretinstoffwechsel - Ausscheidung und Inaktivierung	31
a) Physiologischer Stoffwechsel	32
b) Proteolytische Fermente des Magen-Darmtraktes	34
c) Natriumthioglykollat	34
d) Oxytocinase	34
10) Chemie der Hypophysenhinterlappenhormone	35
11) Adiuretin und Wasserhaushalt	41
a) Verhalten der Niere bei Wasserbelastung	44

b)	Verhalten der Niere bei Salzbelastung	46
c)	Neugeborenniere und Adiuretin	47
d)	Angriffspunkt des Adiuretins	48
e)	Adiuretinmenge und Antidiurese	49
f)	Mechanismus der Adiuretinwirkung	50
12)	Hypophysenhinterlappenhormone und Elektrolytausscheidung ...	51
13)	Hypothalamo-hypophysäres System und Nebennierenrinde	53
14)	Extratubuläre Effekte von Adiuretin	56
15)	Beziehungen zwischen Adiuretin und Oxytocin	60
16)	Pathologie des Adiuretins	62
a)	Zentraler Diabetes insipidus	62
b)	Renaler Diabetes insipidus	63
c)	Zentraler Hyperadiuretismus	64
d)	Adiuretin und Ödementstehung	64
e)	Adiuretin und Schwangerschaftstoxikose	66

TEIL II

1)	Biologische Methoden zum Adiuretinnachweis	69
2)	Diskussion der verschiedenen Versuchsmethoden	85
3)	Extraktionsmethoden für Adiuretin aus Blut und Urin	92
4)	Menge des im Blut kreisenden Adiuretins	94

TEIL III

1)	Eigene Experimente zum Nachweis von Adiuretin im Blut	99
a)	Normalblut	
b)	Während und nach Operationen	
2)	Diskussion der Ergebnisse	117
3)	Zusammenfassung	122

Literaturverzeichnis	123
----------------------------	-----

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Durch jahrelange Forschung kennt man sehr gut die Wirkung des Hypophysenhinterlappenhormons Adiuretin. Ein großer Fortschritt war die Entdeckung seiner Strukturformel. Es zeigte sich, daß dieses Hormon für den Wasserhaushalt bedeutsam ist und bei vielen pathophysiologischen Zuständen im menschlichen Leben eine Rolle spielt.

Trotz jahrelanger Bemühungen ist es bis heute nicht gelungen, eine sichere Methode zu finden, mit deren Hilfe man Adiuretin im Blut nachweisen kann. Es wurden zahlreiche Methoden entwickelt, die einen so unterschiedlichen Empfindlichkeitsgrad aufwiesen, daß Rückschlüsse auf bestimmte pathophysiologische Zustände nicht möglich sind. Eine der empfindlichsten Methoden soll die von Bisset und Lee angegebene Extraktion aus Vollblut sein. Ziel der Arbeit war es, die Empfindlichkeit dieser Methode mittels eines hochempfindlichen biologischen Nachweisverfahrens zu überprüfen und zu sehen, ob bei bestimmten pathophysiologischen Zuständen Unterschiede im Adiuretingehalt des Blutes bestehen.

TEIL I

1) Geschichtlicher Rückblick

Oliver und Schäfer (605) zogen erstmalig in Erwägung, daß dem Hypophysenhinterlappen, der sog. Neurohypophyse, eine eigene Funktion zukommt. Bei ihren Untersuchungen entdeckten sie 1895 die blutdrucksteigernde (vasopressorische) Wirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes. 1898 wurde diese Entdeckung von Howell (418) bestätigt, welcher nachwies, daß die Substanz, die für die pressorische Aktivität eines Hypophysenextraktes verantwortlich ist, nur vom Neurallappen gewonnen werden kann.

Erst nach der Jahrhundertwende wurden die anderen der heute bekannten Wirkungskomponenten des Neurohypophysenextraktes gefunden. So entdeckte Dale (179) 1906 die uteruskontrahierende oder oxytocische Wirkung, und bald darauf fanden Ott und Scott (609) den "Milcheinschußfaktor" in Extrakten aus dem Hypophysenhinterlappen (HHL).

1912 machten Paton und Watson (616) die überraschende Feststellung, daß die Injektion von HHL-Extrakt bei Vögeln nicht zu einer Blutdrucksteigerung

fürte, sondern den Blutdruck herabsetzte. Die entsprechende Komponente des HHL bezeichneten sie als "avian depressor effect".

Sehr spät wurde die antidiuretische Komponente festgestellt. 1913 beschrieb van den Velden (788) eine langdauernde Diuresehemmung beim Menschen nach Injektion von HHL-Extrakt. Noch im gleichen Jahr wurden Neurohypophysenextrakte zur Behandlung des Diabetes insipidus angewandt. Dale (180), Farini (248) und van den Velden (788) beschrieben die ersten Resultate dieser Therapie. Eine der ersten Arbeiten über den Diabetes insipidus und seine Beziehungen zur Neurohypophyse und über die Bedeutung der Neurohypophyse für den Wasserhaushalt schrieb Oehme (602) 1919.

In der Folgezeit sah man die Neurohypophyse als selbständige Hormondrüse an, deren Bedeutung in der Regulation des Blutdruckes, des Wasserhaushaltes, der Uteruskontraktion und der Milchejektion gesehen wurde.

2) Nomenklatur

Unglücklicherweise wurden die Hormone der Neurohypophyse nach den biologischen Wirkungen, die ihnen zuerst zugeteilt worden waren, nämlich Blutdrucksteigerung und Uteruskontraktion, benannt (225).

Nach alter Übereinkunft wird die HHL-Komponente mit der oxytocischen und laktagogischen Wirkung als Oxytocin bezeichnet, obwohl Smith (732) schon 1932 feststellte, daß die Funktion der Neurohypophyse bei der Geburt nicht von Notwendigkeit ist, und nach Cowie und Folley (166) der laktagogische Effekt eine wirkliche physiologische Rolle beim Milcheinschuß und möglicherweise auch bei der Milchsekretion spielt. Jedenfalls konnte die physiologische Natur des oxytocischen Effektes nicht festgestellt werden (253).

Für die pressorisch-antidiuretische Komponente der Neurohypophyse existieren die Bezeichnungen Vasopressin und Adiuretin. Die Bezeichnung Vasopressin würde besser ganz durch Adiuretin ersetzt, da der physiologische Effekt in der antidiuretischen Wirkung liegt, und zur Erzielung einer Blutdrucksteigerung Dosen notwendig sind, die physiologischerweise niemals im Blut zirkulieren.

Nach Thorn (768) soll das antidiuretische Prinzip der Neurohypophyse allgemein nur antidiuretisches Hormon (ADH) genannt werden, unabhängig davon, ob es im Hirn liegend, im Blut zirkulierend oder im Urin ausgeschieden gefunden wird.

Die natürlichen Vasopressine:

Es handelt sich um hochgereinigte Oktapeptide mit vorherrschender anti-diuretisch-vasopressorischer Wirkung, die aus Extrakten von Neurohypophysen von Rindern und Schweinen isoliert werden. Es handelt sich dabei um zwei verschiedene Vasopressine. Das Rindervasopressin ist ein Arginin-Vasopressin, das Schweinevasopressin ein Lysin-Vasopressin. Bei Nichtsäugern soll noch ein weiteres Vasopressin vorkommen, das Vasotocin, welches ein Mittelding zwischen Vasopressin und Oxytocin ist.

Die synthetischen Vasopressine:

Die synthetischen Substanzen werden als identisch mit den vorherigen angesehen. Neuerdings sind weitere Vasopressine synthetisiert worden, z.B. Leucin-Vasopressin, Histidin-Vasopressin usw., die aber nicht in der Natur gefunden werden.

Kommerzielle Präparate:

Vasopressinpräparate: Am meisten wurde das Pitressin bei pharmakologischen Studien verwandt. Es handelt sich um eine teilweise gereinigte Substanz, die aus Essigsäure-Extrakten aus Rinder- und Schweinehypophysen hergestellt wird, mit vorherrschender antidiuretisch-vasopressorischer Wirkung. Das antidiuretisch-pressorische Wirkungsverhältnis hängt dabei von dem bei der Zubereitung benutzten Verhältnis von Rinder- zu Schweinehypophysen ab (768). Andere Vasopressinpräparate sind Tonephin, Inshipidin, Vasoten.

Oxytocinpräparate: Beim Pitocin und Pituitrin handelt es sich um teilweise gereinigte Präparate mit vorwiegend oxytocischer bzw. kombiniert oxytocischer und antidiuretischer Wirkung. Weitere Präparate sind Orasthin, Oxytan, Pitupartin.

Beim Syntocinon handelt es sich um ein synthetisches Oxytocinpräparat.

Totalextrakte aus dem HHL: Im Handel sind davon Pituin, Pituitan und Pitusol.

3) Standarde und Substandarde

Nach der Übersicht von Thorn (768) sind die beiden meist benutzten Standarde für die Hypophysenhinterlappenhormone der "International Standard for Extracts of Pituitary Posterior Lobe (I. S.)" und der "USP Posterior Pituitary Reference Standard (USP R. S.)".

Der 1. Internationale Standard wurde 1935 von der Permanent Commission on Biological Standardization of the League of Nations Health Organization

festgelegt. Diese Zubereitung bestand aus einem mit Azeton extrahierten Trockenpulver, das aus frischen Rinderhypophysen gewonnen wurde. 0,5 mg dieses Trockenpulvers wurde als eine Einheit oxytocischer, vasopressorischer und antidiuretischer Substanz definiert. Somit ist das vasopressorisch-oxytocische Wirkungsverhältnis gemäß Definition gleich 1. Da aber Vasopressin etwas oxytocische Wirkung besitzt und Oxytocin umgekehrt etwas vasopressorische Wirkung, kann das molekulare Verhältnis dieser beiden aktiven Peptide nicht eins sein.

Der 2. Internationale Standard von 1942 hatte eine 15% größere Wirkung als der 1. Internationale Standard; die Definition der Einheit wurde aber unverändert gelassen.

Ein neuer Standard, der 1956 ausgearbeitet wurde, wurde als 3. Internationaler Standard für oxytocische, vasopressorische und antidiuretische Substanzen vorgeschlagen. Er besitzt eine um 7% geringere Wirksamkeit als der 2. Internationale Standard. Wegen der ähnlichen Wirksamkeit des 1. und 3. Internationalen Standards und aus anderen Gründen wurde beschlossen, die Definition der Wirkungseinheit nicht zu ändern (64). Es sei darauf hingewiesen, daß alle Internationalen Standarde aus Rinderhypophysen hergestellt wurden.

Der USP Posterior Pituitary Reference Standard ist "ein Pulver, das aus sauberen, getrockneten Hypophysenhinterlappen von Haustieren, die dem Menschen als Nahrung dienen, stammt". Die Stärke dieses Standards wurde als gleichwertig mit der der Internationalen Standarde angesehen.

Eine ernstere Frage bezüglich der Standardisierung ist der schlecht definierte Charakter von Substandards, die am häufigsten zur Bestimmung der antidiuretischen Aktivität benutzt werden (768).

Pitressin, das allgemein als Substandard Verwendung findet, ist ein Handelspräparat, das aus einer Mischung von Extrakten aus Rinder- und Schweinehypophysen zusammengesetzt ist. Die Vasopressine von Rindern und Schweinen sind jedoch verschieden in ihrer chemischen Zusammensetzung, auch ihre antidiuretische Wirkung ist verschieden. Ali (20) fand, daß die antidiuretische Wirkung von Arginin-Vasopressin größer als die von Lysin-Vasopressin war und länger anhielt bei Hunden. Auch Nielsen (594) fand eine unterschiedliche antidiuretische Wirkungsdauer bei intravenöser Injektion von Rinder- und Schweinevasopressin. Van Dyke, Engel und Adamsons (229) stellten einen Unterschied in der antidiuretischen Wirksamkeit zwischen Dosen hoch gereinigten Arginin- und Lysinvasopressins fest, die in ihrem pressorischen Effekt äquipotent waren, bei der intravenösen Injektion im Hunde, aber nicht bei subkutaner Injektion in Ratten. Diese Befunde am Hund wurden von Thorn (768) bekräftigt; er de-

monstrierte, daß ein ähnlicher Unterschied auch bei der intravenösen Injektion in Ratten existierte (767). Dies beweist, daß der Unterschied in der relativen antidiuretischen Wirksamkeit nicht bei der Spezies liegt. Nach den Ergebnissen Thorns (767) war die antidiuretische Wirkung von Arginin-Vasopressin sechsmal größer als die von Lysin-Vasopressin, obwohl beide Zubereitungen in ihrer pressorischen Wirkung gleich waren.

Pitressin wird nach dem pressorischen Effekt standardisiert, welcher für Argininvasopressin und Lysinvasopressin gleich ist. Da das Mengenverhältnis von Rinder- und Schweinehypophysen nicht kontrolliert wird, folgt, daß verschiedene Chargen von Pitressin, die eine identische Blutdruckwirkung haben, verschieden große antidiuretische Wirksamkeit bei intravenöser Injektion haben können.

Die Schwierigkeit, die mit der Festlegung von Substandarden verbunden ist, wird durch die Tatsache beleuchtet, daß die beiden erwähnten Standarde verschiedene antidiuretische (424) und verschiedene vasopressorische (595) Wirksamkeit haben sollen. Von Stoepel (747) wurde gezeigt, daß im Hypophysenextrakt von Schweinen ein größeres Verhältnis als eins zwischen oxytocischer und vasopressorischer Aktivität vorliegt. Ähnliche Befunde wurden von van Dyke et al. (229) berichtet.

Der Grund dafür scheint zu sein, daß Lysinvasopressin eine geringere Blutdruckwirkung pro Gewichtseinheit hat (63).

Wenig ist bekannt über die Stabilität des antidiuretischen Prinzips. Verunreinigungen können bei der biologischen Standardisierung eine Rolle spielen. Gewöhnlich ist die Bedeutung einer Verunreinigung sehr herabgesetzt durch die Tatsache, daß die Extrakte - wegen der extrem hohen Wirksamkeit der Peptide - in sehr hoher Verdünnung zur Anwendung kommen. Es wäre wünschenswert, die Standarde, die durch mäßig gereinigte Extrakte dargestellt werden, zu verlassen und stattdessen die antidiuretische Aktivität in Äquivalenten zu Gewichtseinheiten hoch gereinigten oder synthetischen Argininvasopressins auszudrücken. Nach Verney (793) entspricht eine Einheit ADH einer Menge von 0.002 mg der reinen Substanz; nach Labhart (492) entspricht sie 0.0015 mg.

Gibbs (284) schlug als Einheit der antidiuretischen Aktivität diesen Betrag an HHL-Extrakt vor, der unter den von ihm angegebenen Versuchsbedingungen die Urinausscheidung für 3 Stunden hemmt.

Grote et al. (312) schlug als Definition der antidiuretischen Aktivität folgen-

des vor: "Der minimale Extraktbetrag, der bei subkutaner Gabe einen vollständigen Urinstop während der letzten 3 Stunden einer fünfstündigen Testperiode in 8 von 10 Mäusen bewirkt, die 1 ml Wasser intraperitoneal erhalten haben, ist äquivalent mit einer Mäuseeinheit."

4) Das hypothalamo-hypophysäre System

a) Bildungsort der Hypophysenhinterlappenhormone

Nachdem der Hinterlappen der Hypophyse als funktionell selbständiges Gebilde mit eigenen Funktionen erkannt war, sah man in ihm seit der Jahrhundertwende eine neue Hormondrüse, die man wegen der engen Beziehung zum Nervensystem auch Neurohypophyse benannte. Es ist verständlich, daß man anfänglich die Bildung der Hormone in die "Drüse" selbst verlegte. Erst später befaßte man sich näher mit dem Entstehungsort dieser Hormone.

So stellte Herring (385) 1915 die These auf, daß basophile Zellen in den Hinterlappen einwandern und dort die Hormone bilden, eine Anschauung, die noch 1933 von Cushing (178) vertreten wurde.

Romeis (667) sah in seinem Handbuch der mikroskopischen Anatomie die Pituitocyten, also die Gliazellen des HHL, als Produktionsort der Hypophysenhinterlappenhormone (HHLH) an.

Neue Fortschritte in der Erforschung der Herkunft der HHLH wurden gemacht, als man die Nachbarschaft der Neurohypophyse mit in die Untersuchung einbezog. So fand 1924 Abel (2) die vasopressorische und oxytocische Komponente auch im Hypothalamus von Schafen. Bald darauf wurde Oxytocin und Vasopressin auch im Tuber cinereum von Rind und Hund festgestellt (222, 682, 775). Diese Erkenntnisse und eigene Untersuchungen an Fischen führten Scharer (695) 1930 zu der neuen Theorie, daß die HHLH in dem supraoptischen und paraventriculären Kern des Hypothalamus gebildet werden. Diese Theorie erwies sich in der Folgezeit als richtig. Fischer et al. (251) zeigten, daß Degeneration des supraoptischen und paraventriculären Kernes oder des Tractus supraoptico-hypophyseus zu einem Diabetes insipidus führt. Hild und Zetler (395) wiesen in zahlreichen Arbeiten nach, daß die HHL-Prinzipien im Hypothalamus vorkommen, und zwar gebunden an die Ganglienzellen der Nuclei supraopticus und paraventricularis sowie deren Faserverbindungen zur Neurohypophyse (Tractus supraoptico-hypophyseus).

Noch heute ist nicht klar, ob die HHL-Prinzipien gleichzeitig und am glei-

chen Ort gebildet werden. Vogt (805) vermutete z.B. auf Grund seiner chromatographischen Untersuchungen, daß Oxytocin im HHL gebildet wird. Im Gegensatz dazu demonstrierte Olivecrona (604) an Ratten einen vollständigen Verlust der oxytocischen Aktivität des HHL nach Zerstörung des paraventriculären Kernes. Dies ließe darauf schließen, daß das Oxytocin im Nucleus paraventricularis gebildet wird. Es wurde aber keine Übereinkunft bei diesen Studien erzielt (338). Wirkliche Klarheit in diesem Punkte dürfte erst erzielt werden, wenn es gelingt, Ganglienzellen der hypothalamischen Kerngebiete, v.a. des Nucleus supraopticus und paraventricularis, in Gewebekulturen zu züchten, und so die Bildung eines oder beider Hormone in ihnen zu zeigen (768). Bis jetzt überlebten aber nur wenige Zellen aus Explantaten dieser Kerne (393).

b) Produktion der Hypophysenhinterlappenhormone - Neurosekretion

Die HHLH sollen von den Ganglienzellen der hypothalamischen Kernareale Nucleus supraopticus und paraventricularis im Sinne einer Neurosekretion gebildet werden. Nach Bargmann (57) versteht man unter Neurosekretion jene Form stofflicher Leistung von Ganglienzellen, die ihren morphologischen Ausdruck in der Bildung granulärer oder tropfiger kolloidaler, nicht degenerativer Produkte im Zytoplasma des Neurons findet.

Mit Hilfe einer Spezialfärbung, der Gomorischen Chromalaunhämatoxylin-Phloxinfärbung (300), ließen sich in den sekretorisch tätigen Ganglienzellen tief dunkelblau gefärbte zytoplasmatische Granula nachweisen. Bargmann (51, 52) stellte 1949 das granuläre Sekret im diencephalo-neurohypophysären Bereich erstmalig in seiner Gesamtheit dar und verfolgte es bis in die Hypophyse. Er fand, daß die Zwischenhirnkerne mit der Neurohypophyse ein einheitliches System bilden, das bei der Gomori-Färbung als wohl definierte Einheit zutritt, die "neurosekretorische Bahn".

Elektronenmikroskopische Studien haben die Hypothese der Neurosekretion gestützt (307). Wertvolle Einzelheiten ergaben kürzlich die Studien von Gerschenfeld et al. (282). Bei ihren elektronenmikroskopischen Untersuchungen hypothalamischen Hirngewebes durch Dekapitieren getöteter Kröten fanden sie nach 1%iger Osmiumtetroxydfixierung die Anwesenheit neurosekretorischer Granula in den myelinarmen Axonen von Nervenfasern, die zwischen Nucleus praeropticus und Neurohypophyse verlaufen. Die Größe der membranumschlossenen Granula nahm hypophysenwärts zu und schwankte zwischen 620 und 1500 Å. In den infundibulär verlaufenden Axonen und besonders in den Nervenendigungen, die in der Neurohypophyse enge Beziehungen zu Kapilla-

ren besitzen, traten sog. synaptische Bläschen auf von etwa 420 Å Größe. Überall in den Axonen fanden sich bizarr geformte Mitochondrien, die keine Beziehungen zum Neurosekret zu haben schienen. Chronisch dehydrierte Tiere wiesen im Gegensatz zu den übrigen Axonbereichen Neurosekretverlust in den Nervenendigungen auf, die synaptischen Bläschen persistierten und schienen an Zahl noch zuzunehmen. Akute Dehydration durch Injektion hypertonischer NaCl-Lösung verursachte beinahe vollständigen Neurosekretverlust aus den kapillären Nervenendigungen sowie Abnahme der Zahl der synaptischen Bläschen. Auf Grund dieser Ergebnisse diskutierten die Autoren die mögliche progressive Synthese von Neurosekret im hypophysenwärtigen Axonverlauf, wobei der Neurosekretfluß entlang dem Axonplasma erfolgen soll.

Auch nach Malandra (555) zeigen die Nervenfasern von neurosekretorischen Ganglienzellen aus dem Nucleus supraopticus perlschnurartige Sekretverdickungen, deren größte als sog. Herring-Körper imponieren.

Schon länger weiß man, daß die Beförderung des Neurosekrets nicht direkt in das Blut oder den Liquor erfolgt, sondern mit dem axoplasmatischen Strom aus den Neuronen der betreffenden Kerne entlang dem Tractus supraoptico-hypophyseus zur Hypophyse, wo das Neurosekret gespeichert wird (724). Dies wurde durch Vitalbeobachtungen, Durchschneidungsversuche usw. bestätigt (390, 698, 146, 329).

Die heute allgemein akzeptierte Anschauung ist diese, daß das "neurosekretorische System" aus den hypothalamischen Kernarealen Nucleus supraopticus und paraventricularis, dem Tractus supraoptico-hypophyseus und der Neurohypophyse besteht. Die Kerngebiete werden als die primären Produktionsstätten angesehen, weshalb die HHLH auch Hypothalamushormone genannt werden. Der Tractus ist die "neurosekretorische Bahn". Im gut vaskularisierten HHL, der als Abgabe- und Speicherorgan betrachtet wird, lagern sich Neurosekret und Hormon besonders perivaskulär an (56). Spatz und Mitarbeiter (735) dagegen wollen das gesamte System (Ganglienzellen, Nervenfasern, Nervenauflösungen) als hormonproduzierende Drüse aufgefaßt wissen und vermuten auf Grund der besonderen Konzentration von Sekret und Hormon in der Neurohypophyse die Nervenauflösungen des Tractus als Hauptproduktionsstätte. Den Sekretionsprozeß betrachten sie als merokrine Sekretion.

Die Beziehungen zwischen dem Neurosekret und den aktiven Oktapeptiden Vasopressin und Oxytocin sind noch nicht völlig klar. Obwohl man die Neurosekretion durch biologische Bestimmungsmethoden wie durch morphologische Darstellung des Neurosekrets verfolgen kann, weiß man nicht, ob die Substanzen, die von dem supraoptischen und paraventriculären Kern nach dem

Hinterlappen der Hypophyse verfolgt werden können, ein Vorläufer bzw. Verläufer der Hormonpeptide sind, oder eines der Hormone oder beide, oder ob es sich um einen einheitlichen Komplex handelt, der die Hormone in chemisch leicht spaltbarer Bindung oder adsorbiert enthält. Nur eines ist klar, nämlich daß das Neurosekret etwas mit den Peptidhormonen zu tun hat.

Hild und Zetler (396) statuierten eine enge quantitative Beziehung zwischen Hormongehalt und Konzentration an Neurosekret; aus dem histologischen Bild kann auf den Hormongehalt und umgekehrt aus dem Hormongehalt auf die Menge des Neurosekrets geschlossen werden. Die Feststellung der Neurosekretmenge erfolgte durch Messung der Lichtabsorption des mit Chromalaun-hämatoxylin ohne Gegenfärbung mit Phloxin tingierten Gewebsschnittes, eine Methode, die auch Kratzsch (485) anwandte. Mensch, Hund, Schwein und Rind unterschieden sich im Hinblick auf Hormongehalt und Neurosekretmenge völlig gleichsinnig (395).

Rodeck (660) ist der Auffassung, daß Neurosekret und Hormone identisch sind. Er konnte zeigen, daß sich synthetisches Oxytocin wie HHL-Extrakte färberisch wie Neurosekret verhalten. Auch gereinigtes Vasopressin wurde bei Gomorifärbung tingiert (696). Nach anderen Untersuchungen dagegen geben die aktiven Peptide nicht die Färbereaktion, die für das Neurosekret charakteristisch ist.

Die Tatsache, daß das Neurosekret oder neurosekretorische Material (NSM) eine gleiche Affinität zu drei verschiedenen Färbemethoden hat, begünstigt die These, daß es sich nur um eine Substanz handelt (723).

Gegen die Anschauung, daß Neurosekret und Hormone identisch sind, wandten sich Hild und Zetler (396), denn bei Zimmertemperatur wurde das Neurosekret im Schweinehypophysenhinterlappen innerhalb von 12 Stunden durch einfaches Einlegen der frischen Organe in ein Alkohol-Chloroformgemisch quantitativ extrahiert; die Hormone blieben dabei im Hypophysenhinterlappen zurück.

Auch Untersuchungen, die zur Erforschung der chemischen Natur des Neurosekrets angestellt wurden, brachten verschiedene Ergebnisse. Hild (389) konnte mit Hilfe von Fettlösungsmitteln das Neurosekret im Gegensatz zu den Hormonen aus dem Nervengewebe herauslösen. Später gelang es, die extrahierte Substanz mit Aceton zu fällen, was Hild und Zetler (396) zu der Annahme veranlaßte, daß es sich bei dem Neurosekret um ein Phosphatid handelte. Nach Sloper (723) ist das neurosekretorische Material ein Protein-

körper. Auf Grund der Anfärbarkeit mit Perjodsäure nach der Schiff'schen Reaktion vermuten Schiebler (697) und auch Mosier (584) eine Glykoproteinstruktur.

Die gegenwärtig vorherrschende Auffassung der Funktion des NSM ist die einer Trägersubstanz, die für den intracerebralen Transport der Hormone oder ihrer Vorläufer verantwortlich ist (768). Diese Auffassung fußt hauptsächlich auf Experimenten, die zeigten, daß eine übereinstimmende Verteilung von NSM und Hormonen in der Neurohypophyse verschiedener Tiere vorliegt (696). Die These, daß es sich nur um einen Träger und nicht um einen wesentlichen Teil der Hormone handelt, wurde durch verschiedene Untersuchungen unterstützt (58, 305, 334). Nach Barnett (62) ist das NSM ein notwendiges Instrument zum Transport der Hormone durch die Bluthirnschranke. Nach Hild und Zetler (396) ist die Mitwirkung des Neurosekrets als Vehikelsubstanz vermutlich auch für die Speicherung der wasserlöslichen Hormone im lipoidreichen Nervengewebe des HHL notwendig. Dagegen hält es Rodeck (660) auch durchaus für möglich, daß beide Hormone ohne eine Trägersubstanz gebildet und gestapelt werden.

c) Die Neurohypophyse

Die Neurohypophyse wird heute nur noch als Speicherorgan für die "Hypothalamushormone" angesehen (53, 58). Sie wird von einem dichten Geflechtwerk markloser, dem Hypothalamus entstammender Nervenfasern aufgebaut, die teils die Endausbreitungen der Neurone des Nucleus supraopticus und paraventricularis, teils derjenigen der Tuberkerne darstellen. Diese Nervenendigungen des Hinterlappens der Hypophyse sind der Abgabeort der Wirkstoffe (55).

Nach Heller und Zaimis (374) enthält der HHL beim erwachsenen Menschen 15 Einheiten (E) antidiuretisches Hormon (ADH). Bei diesen Untersuchungen sollen die postmortalen Verluste an Hormonen in der Neurohypophyse beim Menschen (Intervall zwischen Exitus und Entnahme der Drüsen 7,5 bis 40 Stunden) nicht den Rahmen der Variabilität und der methodischen Fehlerbreite überschreiten. Auch andere Autoren glauben, daß die großen individuellen Streuungen im Hormon- und Neurosekretgehalt des menschlichen HHL wahrscheinlich echt sind und mit großer Wahrscheinlichkeit nicht auf die Einwirkung postmortaler Prozesse zurückzuführen sind (395, 391). Heute muß man aber annehmen, daß die berichteten Streuungen im Hormongehalt der Neurohypophyse zum großen Teil den damaligen unzulänglichen Nachweismethoden zuzuschreiben sind. So fanden z. B. Acher und Fromageot (12) bei erwachsenen Ratten eine sehr konstante Aktivität von 0.8 E pro Drüse.

Beim Hund war der Hormongehalt des HHL 5-6 mal höher als der des Hypothalamus (394).

Bei Untersuchungen an Ratten konnte ein geschlechtlicher Unterschied im Hormongehalt der Neurohypophyse nicht festgestellt werden (12).

Der Speicherungszustand der Hormone im HHL ist noch nicht restlos geklärt. Pharmakologische, papierchromatographische und elektrophoretische Untersuchungen ergaben, daß die Substanz oder Substanzen der Pars anterior des Hypothalamus gleiches Verhalten und gleiche chemische Eigenschaften wie die Hinterlappenextrakte zeigte'n (406). Daraus könnte man schließen, daß das Neurosekret mit den Hormonen bei der Speicherung im HHL keine Zustandsänderung erfährt. Genauso wie Untersuchungsergebnisse vorliegen, die eine selbständige Produktion der aktiven Prinzipien in verschiedenen Kerngebieten des Hypothalamus vermuten lassen, gibt es Arbeiten, die den Anschein einer getrennten Ablagerung in der Neurohypophyse geben. Wenig Bedeutung ist diesbezüglich den Beobachtungen Malandras (555) beizulegen, der eine Ablagerung des Neurosekrets im HHL in grob- und feinscholliger Form beschrieb. Dagegen berichteten Pardoe und Weatherall (614), daß nach dem Zentrifugieren von Rattenhypophysen in Saccharose einige, möglicherweise die gesamte oxytocische und vasopressorische Aktivität sich in zytoplasmatischen Partikeln befand, die sich wie Mitochondrien benahmten, wobei jedoch die beiden Prinzipien in verschiedenen Partikeln lokalisiert waren.

Die Pituicyten des HHL waren Gegenstand verschiedener Hypothesen. Anfänglich sah man in ihnen den Bildungsort der Hormone (667). Noch viel später glaubte man, daß die Hormonproduktion in den Pituicyten durch einen Sekretionsreiz aus den Nuclei supraopticus und paraventricularis erfolgte (510). Diese Auffassung ist heute längst überholt, und es herrscht Einmütigkeit, daß die Pituicyten nicht zur Hormonbildung in der Lage sind, nachdem gezeigt wurde, daß die Hormone rasch aus Gewebekulturen des HHL verschwinden und keine Neubildung erfolgt (392). Selye und Hall (710) berichteten dagegen eine Hypertrophie und Hyperplasie der Pituicyten bei normalen Ratten nach Gaben hypertonischer Kochsalzlösungen; die Ausführung dieser Experimente wurde aber andererseits kritisiert (393).

Wegen der engen anatomischen Assoziation der Pituicyten zu den Nervenendigungen und Gefäßen des Hinterlappens wurde eine Mitwirkung der Pituicyten beim Ausschüttungsmechanismus der Hormone erwogen (608, 649). Es liegen aber keine Studien über Versuche vor, die sich mit der Nachahmung der Hormonausschüttung aus Hypophysenhinterlappentransplantaten mittels chemischer Vermittler beschäftigten (768).

Nach Vogt (805) könnten die Pituicyten ihre Funktion in der Transformierung eines Peptides in das andere haben. Nach dem Stand der Forschung scheint jedoch die Umwandlung eines Peptides in das andere unwahrscheinlich zu sein. Hild und Zetler (396) stellten anheim, ob die Abspaltung der Hormone vom Vehikel bzw. eine Veränderung des Neurosekrets in der Weise, daß es beim Übertritt in die Blutbahn seine spezifische Anfärbbarkeit und damit sein wichtigstes Charakteristikum verliert, nicht eine Leistung der Pituicyten ist.

Die heute übliche Auffassung ist, daß die Pituicyten die Neuroglia des HHL darstellen und als solche keine andere Funktion wie Neuroglia überhaupt ausüben.

d) Ausschüttung der Hypophysenhinterlappenhormone

Nach Bargmann (54) wird die Elimination der HHLH wie die Produktion von den Nuclei supraopticus und paraventricularis reguliert. Dafür spricht auch der schnelle Eintritt der Diuresehemmung nach Reizung des Nucleus supraopticus (791). Das Depot Neurohypophyse kann sehr rasch von hormonhaltiger Träger-substanz entleert werden (608, 485, 234), und es ist denkbar, daß dabei die Tätigkeit cholinergischer oder adrenergischer Neuronen mitspielt (55). Nach Pickford (624) ruft Acetylcholininjektion in den Nucleus supraopticus eine Adiuretinausschüttung hervor.

Die Frage, ob die Hypophysenhinterlappenprinzipien gleichzeitig bei Stimulation ausgeschüttet werden, ist noch nicht übereinstimmend geklärt. Die Hauptfrage ist, ob die Neurohypophyse ein großes Molekül sezerniert, an das die beiden Peptide gebunden sind, oder ob sie getrennt ausgeschüttet werden (768). Zahlreiche Versuche wurden zur Klärung dieser fundamentalen physiologischen Frage angestellt, ob ein adäquater physiologischer Reiz für die Ausschüttung eines der Peptide immer eine gleichzeitige Ausschüttung beider bewirkt oder nicht. Dabei betont Thorn (768), daß man über den Begriff eines physiologischen Reizes streiten kann, wenn man sich fragt, was der physiologische Reiz für die Abgabe von Oxytocin beim Manne oder einer nichtschwangeren Frau ist.

Per definitionem ist die Aktivität beider Hormone in der Rinderhypophyse gleich groß. Nach dem 3. Internationalen Standard entsprechen 0,5 mg eines trockenen HHL-Pulvers einer Einheit Oxytocin und Vasopressin. Bei den meisten vorliegenden Versuchen ist zwar eine gleichzeitige Sekretion beobachtet worden, doch wurden fast stets mehr Einheiten von Oxytocin als von Vasopressin frei (346). So fand Gross (171), daß bei Kaninchen während des Saugaktes, der zur Freisetzung von Oxytocin führt, auch eine Wasserdiurese gehemmt

wird. Eine Diuresehemmung gleichen Ausmaßes ließ sich aber bereits durch 0,5 - 1 mE (Millieinheit) Vasopressin erreichen, während ein Milcheinschuß erst nach 50 - 200 mE Oxytocin auftrat. Bei Hunden und Kühen lagen die Verhältnisse ähnlich (627). Das angegebene Verhältnis von sezerniertem Vasopressin zu Oxytocin lag meist zwischen 1 : 4 bis 1 : 100 (346).

Abrahams und Pickford (5) zeigten an Hündinnen, daß Reize wie psychische Erregung, Injektion hypertonischer Salzlösungen oder Acetylcholin neben der üblichen Diuresehemmung auch eine verstärkte Uteruskontraktion nach sich zogen. Auch qualitativ als physiologisch zu bezeichnende Reize wie Dehydration und Laktation sprachen bei der Registrierung des Effektes an den Rezeptoren meistens für die gleichzeitige Ausschüttung der beiden Peptide. Elektrische und chemische Reizung des Tractus supraoptico-hypophyseus führte auch zu einer gleichzeitigen Freisetzung, wobei aber das Ausschüttungsverhältnis von Oxytocin zu Vasopressin immer größer als eins war (28, 155). Nach Thorn (768) erlauben die letztgenannten Studien keinen Schluß auf die normale Ausschüttung, da, selbst wenn im Tractus getrennte Fasern für die Ausschüttung der beiden Hormone existieren sollten, beide Arten wahrscheinlich auf solch eine Stimulation reagieren würden. Lee und Bisset (506) sahen nach Stimulation des hypothalamo-hypophysären Systems durch Rauchen (Nikotin) nur eine Zunahme der antidiuretischen Aktivität im Blute, während die oxytocische Aktivität unbeeinflusst blieb. Im Gegensatz dazu fand Walker (813) nach Nikotininjektion auch eine Oxytocinvermehrung.

Untersuchungen über das Vasopressin-Oxytocin-Verhältnis im HHL wurden unter verschiedenen experimentellen Bedingungen ausgeführt. Die Tatsache, daß das Verhältnis der Aktivitäten variierte (626), wurde als Zeichen einer gewissen Unabhängigkeit in der Ausschüttung angesehen (215). Meistens wurde aber das Aktivitätsverhältnis im HHL mit ungefähr 1 : 1 angegeben, was Dale (180) im Hinblick auf die Angaben, daß stets mehr Oxytocin als Vasopressin bei einem spezifischen Reiz in die Blutbahn abgegeben würde, zu der Anschauung veranlaßte, daß Oxytocin wesentlich schneller produziert wird als Vasopressin oder daß es sehr viel langsamer abgebaut bzw. durch die Nieren ausgeschieden wird.

Der Zustand, in welchem die aktiven Polypeptide ins Blut sezerniert werden, und der Zustand, in dem sie dann im Blute kreisen, ist noch nicht vollkommen geklärt.

Gomori-positive Substanz wurde in den Blutgefäßen des Hinterlappens bei der Giraffe (328), der Ratte (671) und des Hundes (696) gesehen. Dies wirft die Frage auf, ob die Hormone an eine nach Gomori anfärbbare Trägersubstanz

gebunden ins Blut sezerniert werden. Dabei müßte diese Bindung locker sein, da im peripheren Blut keine Gomori-positive Substanz mehr nachzuweisen ist. Andererseits besteht die Möglichkeit, daß die HHLH auch im peripheren Blut an die ursprüngliche Trägersubstanz gebunden sind und daß die Gomori-positive Substanz lediglich wegen der hohen Verdünnung nicht mehr nachzuweisen ist.

Selbst bei der Möglichkeit, daß die aktiven Peptide als solche, d.h. frei, ins Blut abgegeben werden, ist die Wahrscheinlichkeit, daß diese Peptide frei im Blut zirkulieren, ziemlich gering, wenn man die wohlbekannte Affinität dieser Substanzen zur Adsorption bedenkt (360).

Auf Grund der Peptidnatur ist anzunehmen, daß die Hormone an eine Eiweißfraktion gebunden sind oder daß sie sich an eine Eiweißfraktion binden. Diese Hypothese wurde von zahlreichen Autoren bestätigt, die fanden, daß die Ultrafiltrierbarkeit der neurohypophysären Prinzipien herabgesetzt ist, wenn die Hinterlappenextrakte mit Blut gemischt werden (824, 122, 514, 350, 173). Bei der Dialyse aus Plasma verschwand die HHLH-Aktivität langsamer als aus Kochsalzlösung (367).

Acher und Fromageot (12) und van Dyke et al. (225, 228) statuierten, daß die HHLH das Blut nicht als freie Oktapeptide erreichen, sondern an ein Protein hypothalamischen oder glandulären Ursprungs gebunden.

Ames et al. (25) fanden im Harn osmotisch belasteter Hunde antidiuretisches Prinzip sowohl in hochmolekularer nicht dialysabler als auch in niedermolekularer dialysabler Form vor. Danach besteht die Möglichkeit, daß die HHLH in beiden Zustandsformen nebeneinander im Blut bestehen. Interessant in diesem Zusammenhang sind die Befunde von Bocanegra et al. (99), daß 75% des antidiuretischen Hormons im Plasma in einer Form zirkulieren, welche durch Zellulosemembranen bei 4°Celsius und Überdrucks mittels 5% CO₂ in O₂ ultrafiltriert. Ein bemerkenswerter Unterschied fand sich hinsichtlich des an Plasmaprotein gebundenen Vasopressinbetrages zwischen Hund und Ratte.

- Nach den Untersuchungen von Thorn (772) stellt das zirkulierende ADH bei Ratten ein großes Molekül dar. Verschiedene Tatsachen wiesen aber darauf hin, daß dies nicht das "van Dyke protein" war, sondern daß es sich wahrscheinlich um eine Bindung des Peptids an ein β -Globulin im Serum handelt, denn das Protein wanderte bei Elektrophorese mit den β -Globulinen. Auch wenn
- 4. hochgereinigtes Argininvasopressin oder synthetisches Oxytocin Rattenserum in vitro zugesetzt wurde, wurde nach Elektrophorese die hormonale Aktivität in der β -Globulinfraktion gefunden (771).

Dicker und Greenbaum (199) statuierten, daß das möglicherweise gebundene Vasopressin vollkommen von Protein abgespalten werden kann durch Kochen bei Gegenwart von Essigsäure.

Mit hoher Wahrscheinlichkeit kreisen die HHLH in einer leicht löslichen Adsorptionsform im Blut.

e) Hormonproduktion in verschiedenen Lebensabschnitten

Nach der Geburt scheint das neurosekretorische System Hypothalamus-Neurohypophyse noch nicht ausgereift zu sein. Dies fußt auf Untersuchungen von neugeborenen Ratten (353, 666), Hunden (51, 805, 206), Katzen und Meer-schweinchen (206) und menschlichen Neugeborenen (206, 374). Die Ganglienzellen der hypothalamischen Kerngebiete Nucleus supraopticus und paraventricularis haben zwar einen gut differenzierten Kern, aber nur einen ganz schmalen Plasmasaum. Auf Grund ihrer morphologischen Struktur sind sie nicht oder nur unzureichend zur Hormonproduktion in der Lage. Der Prozeß des vollen Ausreifens vollzieht sich langsam während der Säuglingszeit (661). Auch Bargmann (51) stellte bei Untersuchungen an Hunden fest, daß sich cytologische Anzeichen einer Neurosekretion der Zellen des Nucleus supraopticus nur langsam während der ersten Wochen nach der Geburt entwickeln. Im Gegensatz dazu fand Roffi (666) bereits am 18. oder 19. Tag der Tragzeit Vasopressin in der Hypophyse von Rattenfeten; am 20. Tag der Tragzeit stieg der Gehalt an Vasopressin auf 1 mE pro Gesamthypophyse an, um dann bis zur Geburt gleich zu bleiben; in den 24 Stunden nach der Geburt stieg er dann rasch auf 2.4 mE/Drüse an. Auch menschliche Feten von 70-110 Tagen sollen bereits Spuren von Vasopressin aufweisen, doch könnten meßbare Mengen erst bei älteren Feten festgestellt werden (206). Die oxytocische Aktivität lag dabei immer recht beträchtlich hinter der vasopressorischen zurück und erreichte diese erst bei reifen Neugeborenen, was zu der Annahme führte, daß die oxytocische Substanz wahrscheinlich später als die vasopressorische gebildet wird (206, 374).

Nach anderen Untersuchungen ist der Hormongehalt pro Gewichtseinheit Drüsengewebe beim menschlichen Neugeborenen bedeutend geringer als beim Erwachsenen, die ADH-Menge pro kg Körpergewicht dagegen wenig verschieden vom Erwachsenen, und genauso soll es bei Tieren sein, d.h. der Hinterlappen enthält auch bei Neugeborenen Mengen, die das Vielfache der anti-diuretischen Dosis beim Erwachsenen der jeweiligen Spezies darstellen (353, 374).

Bei der Menstruation sollen aktive hormonale Kräfte, wahrscheinlich vom HHL ausgehend, mitwirken, welche sich durch die oft gleichzeitige Diuresehemmung und wehenartigen Uteruskontraktionen zu erkennen geben (408). Bei Frauen mit prämenstruellen Ödemen wurde vermehrt antidiuretische Substanz im Urin gefunden (849). Hirata (403) fand einen Anstieg des Nüchternplasmaspiegels von ADH während der Menstruation. Auf der gleichen Ebene liegen die Befunde, daß die oxytocische und pressorische Aktivität in der Hypophyse erwachsener weiblicher Ratten im Metöstrus geringer als im Diöstrus oder Östrus war (361).

Robinson et al. (656) fanden im Cubitalvenenblut von Schwangeren im letzten Trimester, das sie nach der Methode von Bisset und Walker (93) extrahierten, stets eine größere antidiuretische Aktivität als bei Nichtschwangeren. Während in zehn Untersuchungen von Nichtschwangeren nur in drei Fällen antidiuretische Aktivität nachweisbar war und der Durchschnitt unter 12.5 myE ADH pro ml lag, wurde bei Schwangeren im letzten Trimester immer antidiuretische Aktivität im Blut gefunden, die im Durchschnitt 38 myE ADH pro ml entsprach.

Andererseits tritt während der Schwangerschaft im Blut ein Ferment auf, das die Hypophysenhinterlappenprinzipien abbaut, die sog. Oxytocinase. Es soll später näher darauf eingegangen werden.

Malandra (555) fand bei Ratten nach zehntägiger Tragzeit noch einen annähernd normalen Neurosekretbestand in der Neurohypophyse, während gegen Ende der Tragzeit eine deutliche Anreicherung von Neurosekret zu erkennen war.

Robinson et al. (656) fanden unter der Geburt einen gegenüber der Schwangerschaft erhöhten ADH-Spiegel im Blut. Acher und Fromageot (12) untersuchten Rattenneurohypophysen auf ihren Gehalt an Vasopressin und Oxytocin und fanden dabei, daß zum Zeitpunkt der Geburt der Hormongehalt des HHL ungefähr 50 % unter dem normalen Gehalt lag bei einem Vasopressin-Oxytocinverhältnis von eins und daß bereits 12-24 Stunden nach der Geburt die Neurohypophyse wieder ihren normalen Hormongehalt aufwies. Bei der "Involution" des Gewebwasser- und Blutraumes post partum wird eine Mitwirkung des hypothalamo-neurohypophysären Systems in Erwägung gezogen (672). Zuspan et al. (850) fanden in den ersten Wochenbettstagen vermehrte antidiuretische Substanz im Urin. Inwieweit die nach Geburten zu beobachtende Diureseverminderung (662) einem erhöhten ADH-Spiegel zur Last zu legen ist oder auf Geburtstraumen oder Änderungen im Kreislaufmechanismus beruht, bedarf weiterer Klärung.

Acher und Fromageot (12) beobachteten bei laktierenden Ratten nur eine Abnahme des Oxytocingehaltes der Neurohypophyse. Während das Vasopressin-Oxytocinverhältnis bei der Geburt noch ungefähr eins betrug, stieg es bei der Laktation an. Nach anderen Autoren (618, 171, 448, 449) führt das Stillen nicht allein zu einer verstärkten Freisetzung von Oxytocin ("Milcheinschußfaktor"), sondern zieht auch eine Diuresehemmung bei der Mutter nach sich, wie inzwischen vielfach durchgeführte Untersuchungen an Kaninchen, Hunden, Kühen und Menschen ergaben. Diese Antidiurese muß auf eine gleichfalls verstärkte Freisetzung von Vasopressin zurückgeführt werden. Robinson et al. (656) fanden bei ihren ADH-Untersuchungen im Blut bei Stillenden die höchsten Werte. Obwohl sie im Wochenbett schon allgemein erhöhte ADH-Werte feststellten, stieg der ADH-Gehalt des Blutes während des Stillens auf 66 my E/ml gegenüber 35 my E/ml 10 Minuten vor dem Stillen an. Im Gegensatz dazu fanden Zuspan et al. (850) weniger antidiuretische Substanz im Urin stillender Frauen als im Urin nichtstillender.

Van Dyke, Adamson und Engel (225) fanden, daß das gesamte neurosekretorische System (Nucleus paraventricularis, Tuber cinereum, Neurohypophyse) mit Ausnahme des Nucleus supraopticus bei laktierenden Ratten als Ausdruck des gesteigerten Verbrauchs nicht nur eine gegenüber der Norm verminderte Oxytocinmenge enthielt, sondern auch entschieden weniger Adiuretin. Malandra (555) fand dagegen auch im Nucleus supraopticus einen deutlichen Neurosekretschwund in der Laktationsperiode. Die Nervenfasern zeigten nur noch einen spärlichen Gehalt an Neurosekret, während die Nucleolen der Ganglienzellen vergrößert waren. Am Ende der Laktationsperiode (37. Tag post partum) war bereits wieder ein normaler Neurosekretbestand vorhanden.

Der Gehalt des hypothalamo-neurohypophysären Systems an neurosekretorischem Material war bei jungen (3-6 Monate) und alten (12-24 Monate) Ratten nicht verschieden. Bei senilen (24 Monate und mehr) Ratten war er vermindert (664).

f) Das hypothalamo-neurohypophysäre System im Tierreich

Das neurohypophysäre System ist bei den einzelnen Tierklassen verschieden ausgebildet. Notwendig wurde das ADH erst beim Übergang vom Wasser- zum Landleben. Über die Beziehungen zwischen HHLH und Wasserhaushalt in der aufsteigenden Tierreihe im Zusammenhang mit der Umwelt sei auf die Arbeit von Sawyer, W. H. und M. K. (688) hingewiesen.

Bei Wüstennagern und Nagern im Winterschlaf wurden relativ größere Hor-

monmengen im Neurallappen gefunden als bei Spezies, die in gemäßigten Zonen leben (236). Eine intensive Aktivität zeigte das ADH-System bei der Känguruhratte, was wohl mit der Fähigkeit dieses Tieres, den konzentrierten Urin eines Säugetieres zu produzieren, zusammenhängt. Kamel und Ochse besaßen dagegen einen gleichen Hormongehalt im Hypophysenhinterlappen (15), was aber nicht besagt, daß bei beiden die Hormonproduktion gleich ist.

5) Neurosekretorischer Rhythmus

a) Tag-Nachtrhythmus

"Versuche und Beobachtungen zeigen, daß das endophylaktisch-trophotrope System als eine funktionelle Einheit aufgefaßt werden muß. In diesem System finden sich Regulationen des Schlaf-Wach-Zyklus, des Wärmehaushaltes, des Kreislaufes, der Atmung, des Wasserhaushaltes und anderer Stoffwechselfunktionen eng koordiniert. Kaum jemals ist bei Störungen eine Einzelfunktion betroffen", so Jörgensen (444).

Nach Rodeck (662) ist bei der engen Nachbarschaft der Schlafzone mit den Regulationsarealen des Wasserhaushaltes von vornherein mit einer engen koordinativen Verknüpfung zu rechnen. In der Nacht wird mit einer vermehrten ADH-Freisetzung gerechnet (700, 663), da ohne Diuresehemmung ein länger anhaltender Schlaf gar nicht möglich wäre. Nach den Untersuchungen von Schindl (700) zeigt der Morgenurin gesunder Kontrollpersonen einen höheren Gehalt an antidiuretischem Prinzip als der Tagesurin; auch war das spezifische Gewicht des Urins nachts am höchsten.

Unter normalen Verhältnissen sollen auch zwischen dem Rhythmus der Körpertemperatur und der Urinausscheidung gewisse Parallelen bestehen: der Gesunde hat während des Tages die größte Harnausscheidung, die Körpertemperatur zeigt während dieser Zeit ihre höchsten Werte (736, 538). Inwieweit aber die nächtliche Oligurie und Harkonzentration lediglich eine Folge der fehlenden Flüssigkeitsaufnahme ist, sei dahingestellt.

Andererseits beobachtete Pichler (621) eine Phasenverschiebung im Wasserausscheidungsrythmus nach Schußverletzungen im Bereich des Zwischenhirns. Die nächtliche Einschränkung der Diurese trat am Tage auf, die sonst am Tage zu beobachtende Diurese setzte erst in der Nacht ein. Pichler vermutete eine Verschiebung der phasischen Erregbarkeit der hypothalamischen Areale für die Osmo- und Flüssigkeitsregulation. Auch bei organischen Erkrankungen des Hy-

pophysen- Zwischenhirnsystems, insbesondere bei Tumoren, wurde Nykturie beobachtet (511). Als weitere Ursachen für Nykturie werden zentral bedingte Funktionsstörungen des vegetativen Systems angesehen (443, 387).

Beobachtungen an Patienten mit Enuresis nocturna führten Marson (557) zu der Annahme, daß unter Umständen eine ungenügende Freisetzung von ADH während der Nacht der eigentliche Anlaß für das Leiden sein kann; er sah gute Resultate bei einer Behandlung mit Hinterlappen-Schnupfpulvern. Rodeck (662) vermutet bei gewissen Fällen von Enuresis nocturna, bei denen bei pathologischer Schlaftiefe vielfach eine gesteigerte Diurese zu beobachten ist, eine fehlende oder nicht genügend ausgebildete koordinative Verknüpfung von Schlafzone, Regulationsareal des Wasserhaushaltes und des Feldes für den Entleerungsmechanismus der Harnblase und sieht die Erfolge einer Suggestivtherapie dieses Leidens in einer möglichen derartigen Verknüpfung nach Art eines bedingten Reflexes.

b) Jahreszeitliche Unterschiede

Azzali (35) fand eine bemerkenswerte Relation zwischen der Aktivität des neurosekretorischen Systems und der Tiefe des Winterschlafes bei Fledermäusen, Siebenschläfern und Igel. Während des Winterschlafes läßt sich viel mehr neurosekretorische Substanz im hypothalamo-neurosekretorischen System nachweisen als etwa im Sommer. Die Neurohypophyse der Kröte (*Bufo arenarum*) zeigte dagegen die ausgeprägteste antidiuretische Aktivität während der warmen Monate (784). Beide Ergebnisse stimmen insofern überein, als sie als sinnvolle Anpassung des neurosekretorischen Systems an die jeweiligen Bedürfnisse erscheinen, nämlich in beiden Fällen eine vermehrte Hormonproduktion, um eine Dehydration zu vermeiden: im ersten Fall Gefahr der Austrocknung wegen der fehlenden Flüssigkeitsaufnahme im Winterschlaf, im zweiten Fall Austrocknung durch die Hitze im Sommer.

6) Beziehungen des hypothalamo-hypophysären Systems zum übrigen Zentralnervensystem

Die Tätigkeit und Reaktion des neurosekretorischen Systems wird auch von der jeweiligen Tonuslage des vegetativen Nervensystems beeinflusst (662). Untersuchungen, die auf einen Zusammenhang von Schlaf- und Temperaturregulation mit dem hypothalamo-neurohypophysären System schließen lassen, wurden schon oben erwähnt.

a) Sympathicus und Parasympathicus

Walker (814) stellte die interessante Hypothese auf, daß der supraoptische Kern analog einem peripheren autonomen Ganglion ist mit einer Synapse, bei der Acetylcholin der Überträger ist.

Zahlreiche Autoren statuierten, daß der Nucleus supraopticus und paraventricularis durch den Parasympathicus oder Acetylcholin stimuliert wird (156, 815, 101, 623, 622, 152, 141, 813, 139, 420, 577). Sowohl bei intravenöser Zufuhr als auch bei Injektion unmittelbar in den Nucleus supraopticus wurde die Diurese beim Hund gehemmt (5). Denervierung der Nieren beeinflusste den etwa eine halbe Stunde anhaltenden Effekt nicht merklich, während Hypophys-ektomie die Acetylcholinwirkung nicht aufkommen ließ. Bei Beigabe von Eserin kam es zu einer Verlängerung der Antidiurese.

Der Sympathicus dagegen soll die ADH-Ausscheidung hemmen (676, 597). Das gleiche soll auch Adrenalin unter gewissen Voraussetzungen tun (17, 216). In Übereinstimmung damit hemmten Atropin und Benzedrin die ADH-Abgabe (159).

Im Gegensatz dazu stehen die Untersuchungen von Karady (451) und Eränkö (239), die nach hohen Adrenalin Dosen eine Ausschüttung von antidiuretischem Hormon fanden. Nach Schröder und Rott (704) zeigt 1 Microgramm Adrenalin etwa den gleichen Effekt wie 10 myE ADH.

b) Psyche

Das neurosekretorische System Hypothalamus-Neurohypophyse unterliegt auch weitgehend psychischen Einflüssen (630, 600). Es ist aber nicht endgültig entschieden, ob Angst, Furcht, Schreck, Zorn, Wut oder Freude immer zu gleichen Reaktionen des Vegetativums führen müssen (662). Durch Hypnose soll sich sowohl eine Hemmung als auch eine Steigerung der Diurese erreichen lassen (348, 560, 409, 488).

Viele Beobachtungen liegen für die gesteigerte ADH-Ausschüttung bei emotionalen Reizen und psychischem Stress vor (623, 791, 281). Die Innervation der Pars nervosa der Hypophyse durch Nervenfasern aus dem Nucleus supraopticus und paraventricularis sollen dafür eine geeignete anatomische Grundlage darstellen (676, 795).

Die größte Rolle spielen unlustbetonte Gefühle und Schmerzen wie Rasieren der Haut bei Ratten (762), Injektionsschmerz (361), leichte Faradisierung (573),

Krämpfe (572, 647) und anderweitiger Stress (600, 457, 465), die bei Mensch und Tier über eine gesteigerte Aktivität des hypothalamo-neurohypophysären Systems zur Antidiurese führen sollen.

Sehr irritabel waren Ratten. Bei ihnen genügte bereits die Aufregung, die mit der Herausnahme aus dem Käfig und der Verbringung in einen anderen verbunden war (671), mechanisches Schütteln (702) oder kurzes Aussetzen in eine fremde Umgebung (573), um eine Abgabe von antidiuretischem Hormon in die Blutbahn zu verursachen.

Gleiche Wirkung wie Schreck und Angst usw. auf die Freisetzung von antidiuretischer Substanz soll auch plötzliches Unwohlsein haben (597). Während des Unwohlseins entnommenes Blut führte bei Injektion in andere Versuchspersonen gleichfalls eine Diuresehemmung herbei (125).

Auch bedingte Reflexe sollen die ADH-Mobilisierung beeinflussen (461, 447).

Als Beweis, daß es sich bei der durch psychischen Stress hervorgerufenen Antidiurese um eine Freisetzung von ADH handelt, führen Rydin und Verney (676, 795) an, daß die Hemmwirkung nicht nennenswert durch Ausschaltung der sympathischen Nervenversorgung der Nieren, Entfernung der rechten Nebenniere und Denervierung der linken beeinflußt wurde und daß die Antidiurese nicht mit einer wesentlichen Änderung der Nierendurchblutung einherging und genau der Reaktion nach ADH-Injektion glich. O'Connor und Verney (600) wiesen auf den ausbleibenden Effekt nach Hypophysektomie oder Durchtrennung des Tractus supraoptico-hypophyseus hin.

Nach Cannon (148) und Long (535) sollen dagegen die schädlichen Reize über eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems und über eine Sekretion von Adrenalin oder eine lokale Ausschüttung von Noradrenalin wirksam sein. Dagegen sprechen wieder die Untersuchungen von Drill und Bristol (216), nach denen die Gabe von Adrenalin und Noradrenalin bei normalen Ratten eine Diurese erzeugt und daß Adrenalin die durch schädigende Reize bedingte Antidiurese verhindern kann (791).

Einen Kompromiß schließen die Untersuchungen von Dempster und Joekes (187), die einen zweigipfligen Verlauf der Diuresehemmungskurve beschrieben und deshalb vermuten, daß der erstere steilere Gipfel auf einem Adrenalineffekt beruhte, während der viel flachere zweite Gipfel auf einer ADH-Ausschüttung zu beruhen schien.

Psychische Reize sollen unter gewissen Voraussetzungen auch zu einer Hemmung der ADH-Sekretion führen und damit eine Diurese bewirken können (568).

In diesem Sinne sehen Hinkle, Edwards und Wolf (400) z.B. die Angstdiurese als eine psychisch bedingte Hemmung der ADH-Sekretion an.

Es ist nicht mehr daran zu zweifeln, daß das Ausmaß der ADH-Freisetzung neben den oben erwähnten Zentren auch durch andere corticale Zentren beeinflusst wird und daß die Tonuslage der hypothalamischen Primärzentren nur für die Mittellage der Diurese verantwortlich ist (662).

c) Auge

Von Becher (67), der vegetative Ganglienzellen in der Netzhaut des Auges fand, stammt der Ausspruch: "Das Auge ist nicht nur zum Sehen da". Knoche (470) entdeckte im Zwischenhirn von Hund, Kaninchen sowie Mensch dicke Stränge markloser Nervenfasern, die den cranialen vorderen Abschnitt des Chiasma opticum verlassen und über die Lamina terminalis in das Grau des 3. Ventrikels eindringen, wo sie mit mehreren Kernarealen wie Nucleus paraventricularis und infundibularis tuberis in Verbindung treten. Ihr Verlauf ist bis in die Hypophyse hinein zu verfolgen. Knoche sah in diesen retino-hypothalamischen Nervenfasern die Fortsetzung der von Becher (67) in der Retina beschriebenen vegetativen Nervenzellen. In ausgedehnten Untersuchungen an Blinden wurde der Nachweis erbracht, daß der Lichtwirkung auf den menschlichen Organismus via Auge eine zentralregulative Bedeutung zukommt. Der spezielle Faserzug des Sehnerven wurde zur Kennzeichnung dieser Verhältnisse als "vegetativer Anteil" der Sehbahn bezeichnet (416, 568, 705).

Fiske und Greep (252) sahen bei ausgedehnter Belichtung einen Anstieg in der Sekretion und Ausschüttung Gomori-positiver Substanz in der Neurohypophyse und im Hypothalamus; besonders auffällig war der Effekt im supraoptischen Kern. Nach Hofmann (410) erhöht dagegen Belichtung gewöhnlich die Diuresebereitschaft. Flackerlicht führte zur Ausschüttung von ADH, wahrscheinlich aber auf Grund eines psychischen Stresses (112, 410).

d) Ohr

Ertönen einer Autohupe (600) oder der Lärm einer Sirene (573) führte bei Ratten zur Ausschüttung von ADH. Nach Entfernung des HHL fiel das Ausmaß der Hemmung stark ab. Auch Schrieber (703) betonte den Einfluß des Lärms auf die Ausschüttung von antidiuretischem Hormon aus dem Hinterlappen.

e) Motorik

Starke Muskularbeit soll die Neurohypophyse stimulieren (795, 451).

Nach Heller (361) ist nicht daran zu zweifeln, daß die erwähnten "unphysiologischen Reize" die antidiuretische Aktivität des Blutes heben können. Es sei aber noch nicht entschieden, ob hier eine "Notfallsfunktion" der Neurohypophyse vorliegt oder ob die aktiven Prinzipien wegen ihrer großen Menge für bestimmte periphere Erfolgsorgane bestimmt sind oder ob hier eine Überschüttung aus dem hypophysären Kreislauf vorliegt, in den diese Hormone, vielleicht zusammen mit anderen hypothalamischen Prinzipien, ausgeschüttet worden sind, um den Vorderlappen und so indirekt die Nebennierenrinde zu stimulieren, oder ob beide Möglichkeiten zutreffen.

7) Operative Eingriffe zum Studium des hypothalamo-hypophysären Systems

Chemische und histochemische Untersuchungen von Stutinsky (752) zeigten, daß nach Hypophysektomie bei Aalen, Fröschen, Ratten und Hunden die hypothalamischen Neuronen weiter Hormon produzieren und sezernieren. Durchtrennung des Infundibulums resultierte in einem Verlust der Chromophilie der Neurohypophyse und einer gleichzeitigen Anhäufung chromophilen Materials in den Neuronen des präoptischen, supraoptischen und paraventriculären Kernes. Zu gleichen Ergebnissen kamen Rodeck (660), Sloper et al. (725) und Ortmann (608) bei hypophysektomierten Ratten. Moreno et al. (582) fanden bei hypophysektomierten Ratten eine verstärkte oxytocische Aktivität in der Gegend des Tuber cinereum.

Bei Ratten konnte eine morphologische und funktionelle Reorganisation des Ausschüttungszentrums nach Hypophysektomie gezeigt werden (84, 533). Beim Menschen scheint keine Reorganisation stattzufinden, aber die Funktion kehrt nach einer vorübergehenden Depression zurück (166).

Diese Ergebnisse zeigen, wie schwer es ist, einen idealen kompletten Diabetes insipidus zu schaffen, eine Schwierigkeit, auf die schon Shannon (712) aufmerksam machte. Dies hat große Bedeutung hinsichtlich der Versuchsmethoden von ADH und des oft zitierten "Beweises" daß eine Substanz ADH ist, wenn sie nach der Schaffung eines Zustandes von Diabetes insipidus verschwindet.

8) Regulation der Adiuretinproduktion und -ausschüttung

a) Physiologische Regulation

In exakten Untersuchungen konnte Verney (790, 791) erstmalig zeigen, daß es bei Injektion hypertonischer Lösungen in die A. carotis comm. zu einer Diuresehemmung kommt. Intracarotide Injektionen isotonischer Salzlösungen und intravenöse Injektionen hypertonischer Lösungen hatten keine sofortige Wirkung auf die Urinausscheidung.

Maßgebend für den antidiuretischen Effekt injizierter hypertonischer Salzlösungen in die Carotis war der osmotische Druck dieser Lösungen. Nach Neurohypophysektomie war der Effekt um 90% vermindert.

Aus diesen Ergebnissen zog Verney die Konsequenz, daß sich im Versorgungsgebiet der A. carotis comm. Rezeptoren für den osmotischen Druck befinden, die mit der Neurohypophyse in Verbindung stehen. Von diesen Osmorezeptoren soll die Erregung zu den adiuretinproduzierenden Zellen des hypothalamo-neurohypophysären Systems laufen und eine Ausschüttung des antidiuretischen Hormons veranlassen.

Weitere Untersuchungen am Hund ergaben, daß diese Osmorezeptoren im vorderen Hypothalamus liegen und daß das osmorezeptive Gebiet die Nuclei dorso-medialis, ventromedialis, supraopticus und paraventricularis enthält (601, 709, 792). Die Reaktionsfähigkeit dieser Osmorezeptoren hing aber von der Unversehrtheit bestimmter vom anteriomedialen Thalamus, insbesondere vom paraventriculären Thalamuskern, herkommender Nervenbahnen ab (438, 794).

Hild und Zetler (397, 393) erwogen die Möglichkeit, daß die neurosekretorischen Zellen der Nuclei supraopticus und paraventricularis selbst den osmotischen Reiz aufnehmen und identisch mit den Osmorezeptoren Verneys sind und durch entsprechende Sekretabgabe das Ausmaß der Wasserausscheidung regulieren. Auch Bargmann (56) ist der Ansicht, daß sowohl Produktion wie Elimination des ADH von den Nuclei supraopticus und paraventricularis reguliert werden. Die nervösen wie die humoralen Reize, die zur Ausschüttung von HHLH führen, werden zu den hypothalamischen Kernen geleitet, von denen nervöse Impulse durch den Tractus supraoptico-hypophyseus zur Pars neuralis der Hypophyse geleitet werden, von wo die Sekretion des Hormons ins Blut erfolgt (359). Obwohl die winzigen, bläschenförmigen Gebilde des supraoptischen Kernes mitten in der osmorezeptiven Zone liegen, ist bisher noch nicht erwiesen, daß sie selbst die osmotische Freisetzung des antidiuretischen Hormons vermitteln (794).

Verney (794) statuierte, daß die ADH-Freisetzung hauptsächlich und kontinuierlich durch die jeweilige NaCl-Konzentration im arteriellen Plasma gesteuert wird. Änderungen des osmotischen Druckes im arteriellen Blute von 1% führten zu Veränderungen in der renalen Wasserausscheidung von 1000%. In der Tatsache, daß ein Anstieg des osmotischen Druckes um Werte, die noch im physiologischen Bereich liegen, bereits eine ADH-Ausscheidung verursacht, sieht Verney (794) den Beweis, daß die physiologische Regulation der ADH-Sekretion durch die Änderungen des osmotischen Druckes über die Osmorezeptoren erfolgt. Mit dem Wiederanstieg der Diurese nach Injektion hypertonischer Salzlösungen wurde die ADH-Ausscheidung im gleichen Maße gehemmt wie der osmotische Druck lokal absank.

Einwendungen von Bykov (143) gegen die Versuche Verneys, die an hochtrainierten Hunden durchgeführt wurden, daß diese Prozeduren die Tiere daran gewöhnen könnten, immer mit einer Diurese zu reagieren, oder daß der möglich lokalreizende Effekt der starken Salzlösung Schmerz verursachen und so reflektorisch zu ADH-Ausschüttung führen könnte, konnten von Zuidema et al. (847, 848), die an narkotisierten Hunden die Experimente Verneys wiederholten, ausgeschlossen werden.

Verneys Hypothese wurde von vielen Autoren bestätigt (426, 266, 205, 486), und die Änderung des osmotischen Druckes der extrazellulären Flüssigkeit wird heute als physiologischer Reiz für die ADH-Regulation angesehen (17). Für Verneys Hypothese sprechen auch nachfolgende Versuchsergebnisse. Kirman et al. (464) und Sawyer et al. (687) beschrieben sog. Osmopotentiale im Elektroenzephalogramm von Katzen und Kaninchen nach intracarotider Injektion hypertonischer Lösungen. Intensive Dehydration oder Injektion hypertonischer Kochsalzlösung führte zu stärkstem Schwund von Neurosekret und Hormonen im Zwischenhirnneurohypophysensystem (390, 391, 846, 774, 302, 478, 479, 480, 481, 36, 151, 154), während die antidiuretische Aktivität im Blut und Urin erhöht gefunden wurde (480, 397, 436, 573, 286, 114, 322, 331, 559, 770). So führte nach Lewis (517) beim Menschen 12-stündiges Dursten zu einer Erhöhung des Adiuretinspiegels im Serum bis zu 2 mE Pitressinäquivalenten pro ml Serum. Zweifellos liegen diese Ergebnisse viel zu hoch. Schröder und Rott (704) konnten selbst nach 24-stündigem Dursten kein ADH im menschlichen Plasma nachweisen, d.h. die ADH-Menge mußte noch unter 20 mE/ml Plasma liegen. Nach intracarotider Injektion hypertonischer NaCl-Lösung beim Hund war die antidiuretische Aktivität im Blut der V.jugularis int. ungefähr 5 mal höher als in der V.jugularis ext. (25).

Vielfach wird die Injektion hypertonischer Kochsalzlösung als Standardverfahren zur Funktionsprüfung des hypothalamo-neurohypophysären Systems benützt (18, 388). Bei wiederholter Injektion hypertonischer NaCl-Lösung soll sich aber ein bedingter Reflex einstellen, so daß dann auch physiologische Kochsalzlösung, die sonst keinen Effekt zeigt, die gleiche ADH-Mobilisierung bewirkt (158). Möller (578) fand dagegen, daß auch unter normalen Bedingungen intravenöse wie auch orale Infusionen physiologischer Kochsalzlösung in gewissem Umfang retiniert werden.

In gleicher Weise, wie die ADH-Produktion und -ausscheidung durch Salzbelastung und Dehydration stimuliert wird, wird sie durch Injektion hypotonischer Salzlösungen und Wasserbelastung gebremst. Die Hydratation der Osmorezeptoren löst sofort eine verminderte Abgabe von ADH und damit eine Wasserdiurese aus (17, 661, 790). Diese Tatsache macht man sich schon lange zunutze zur Unterdrückung der endogenen ADH-Freisetzung bei den Versuchstieren beim biologischen Austesten antidiuretischer Aktivitäten (474, 585, 586, 320). Die Hydratation, die zur Abstopfung der endogenen ADH-Ausschüttung notwendig war, variierte bei den einzelnen Spezies. So soll bei Ratten eine Wässerung von 5-7% (168) bzw. 8% des Körpergewichtes (194, 836) notwendig sein, beim Hund 8% (25) bzw. 15-23% (507). Beim Menschen bewirkte eine Wassergabe von 1500 ml, das ist 2% des Körpergewichtes eines durchschnittlichen Erwachsenen, eine minimale osmotische Konzentration des Urins, d.h. einen kompletten funktionellen physiologischen Diabetes insipidus (701, 668).

Klisiecki (468) fand, daß der Gipfel der Wasserretentionskurve, d.h. der Kurve, in der die vom Darm resorbierte, aber durch die Nieren noch nicht ausgeschiedene Wassermenge dargestellt wird, 15 Minuten vor dem Gipfel der maximalen Urinausscheidung liegt. Zwischen dem Maximum der Reizintensität und dem Maximum der renalen Reaktion liegt also eine deutliche Verzögerung.

Baisset et al. (39) forderten neben der Hemmung der ADH-Sekretion auch eine Stimulation der Nebennierenrinde bei exzessiver Hydratation.

Charvat und Holecek (159) stellten sich die Frage, ob die plötzliche Steigerung des osmotischen Druckes die Osmorezeptoren humoral, d.h. direkt reizt oder ob irgendein nervöses Zwischenglied mitspielt. Nach zahlreichen Mitteilungen soll nämlich der Parasympathicus den supraoptischen Kern stimulieren (420, 156, 815, 101, 623, 813, 141, 139), der Sympathicus die ADH-Ausschüttung hemmen (597, 676). Die Versuchsergebnisse von Charvat und Holecek bestätigten die allgemeine Annahme nicht, daß Änderungen im Verhältnis von Wasser zu Elektrolyten direkt die Osmorezeptoren reizen. Wurde der osmotische

Druck erhöht und gleichzeitig Atropin oder Benzedrin gegeben, so wurde die ADH-Mobilisierung vollständig verhindert. Danach scheint die Osmorezeption kein rein humoraler Vorgang zu sein, und man muß mit einer Beteiligung des Nervensystems rechnen.

Experimente von Hollander et al. (413, 414) zeigten, daß es in der Regulation der ADH-Sekretion keinen Rückwirkungsmechanismus gibt, d.h. ein direkter Einfluß von zirkulierendem ADH auf das hypothalamo-hypophysäre System gibt es nicht. Groat (310) fand dagegen, daß Ratten, denen eine Woche lang täglich Pituitrin, Pitocin oder Pitressin intraperitoneal verabreicht wurde, eine dosisunabhängige leichte, aber definitive Vermehrung der Gomori-positiven Substanz in den hypothalamischen magnozellulären Kernen zeigten, was bedeutet, daß es bei exogener Zufuhr des Hormons zu einem Stillstand des Transports und der Ausschüttung endogenen Hormons kommt.

Neben Änderungen des osmotischen Druckes sollen Änderungen des zirkulierenden Blutvolumens die Produktion und Ausschüttung des antidiuretischen Hormons regulieren (504). So sollen Blutverluste zu einer Einschränkung der Diurese infolge verstärkter ADH-Abgabe führen, und die antidiuretische Aktivität im Blut und Urin soll parallel mit dem Ausmaß der entzogenen Blutmenge ansteigen (676, 432, 291, 293, 294, 296, 744). Blutentzug bei hypophysektomierten Tieren führte nicht zu einem ADH-Anstieg im Blut und Urin (296). Weinstein et al. (821) stellten kürzlich bei Hunden nach Blutung und Minderung des Blutdruckes eine schnelle und starke Ausschüttung eines Vasopressorstoffes ins Blut fest. Bis 20 Minuten nach der Blutdrucksenkung wurden nach mathematischer Berechnung 1270 - 1900 mE bezogen auf USP-Standard Vasopressin ausgeschieden.

Umgekehrt soll eine isotonische Vermehrung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens zu einer Ausscheidung wäßrigen Urins führen, was einer Hemmung der ADH-Sekretion zugeschrieben wurde (717).

Auf Grund dieser Beobachtungen wurden analog den Osmorezeptoren Volumenrezeptoren angenommen (273). Diese Spannungsrezeptoren, die auf Änderungen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens unabhängig von der Osmolarität ansprechen, sollen im Thoraxgebiet lokalisiert sein (504, 274, 378). Henry und Pearce (379) vermuten sie im Herzvorhof. Blutung oder teilweise Reduktion des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens im Thoraxgebiet durch Überdruckbeatmung führte zu einer Erhöhung des ADH-Spiegels im Blut; isotonische Vermehrung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens durch Dextraninfusion oder Unterdruckbeatmung dagegen führte zu einer Abnahme des ADH-

Spiegels im Blut (49). Levre et al. (536) fanden bei Personen, die liegend gegen einen fluktuierenden Druck von ± 20 mm Hg über bzw. unter Atmosphärendruck atmeten, einen Anstieg der Diurese und Salzausscheidung. Diese Diurese soll auf einer gesteigerten Stimulation des intrathorakalen barorezeptorischen Systems beruhen, welches die Handhabung von Wasser und Salzen durch die Nieren kontrollieren soll.

b) Anderweitige Beeinflussung der Adiuretinproduktion

Burn, Truelove und Burn (141) demonstrierten als erste die antidiuretische Wirkung von Nikotin bei der Ratte und beim Menschen. Die intravenöse Injektion von 0,1 mg Nikotintartrat führte bei der Ratte zu einer Diuresehemmung von 45 Minuten. Dieser antidiuretische Effekt wurde nur bei intaktem Hypophysenhinterlappen gefunden. Beim Menschen wurde schon nach dem Rauchen von 1-3 Zigaretten eine erhöhte antidiuretische Aktivität im Blut berichtet (139, 141, 759, 813), der gleiche Effekt wurde mit einer intravenösen Injektion von 0,5-3 mg Nikotintartrat erzielt (517, 813). Der Nikotineffekt auf die Diurese soll auf einer Stimulierung des hypothalamo-neurohypophysären Systems beruhen und nicht durch die Nausea verursacht sein, die oft eine Nikotinapplikation begleitet. Dafür spricht, daß Patienten mit Diabetes insipidus keine oder eine verminderte antidiuretische Reaktion nach Gaben von Nikotin zeigen (150, 813). Man fand aber, daß diese Nikotinwirkung individuell verschieden ist; bei Rauchern war sie geringer als bei Nichtrauchern (813, 141, 235). Bei Personen, die keinen antidiuretischen Effekt nach Nikotingabe zeigen, soll die Freisetzung des ADH aus der Neurohypophyse möglicherweise durch einen hohen Adrenalinblutspiegel verhindert sein (91, 599). Die durch Nikotin verursachte Antidiurese konnte weder durch Äthylalkohol noch durch Hexamethonium, die die pressorische wie die spastische Komponente des Nikotins blockieren, verhindert werden (94). Auch wurde die im Urin ausgeschiedene antidiuretische Substanz durch Natriumthioglykollat zerstört, was beweist, daß diese nach Nikotinapplikation auftretende antidiuretische Substanz mit dem antidiuretischen Hormon identisch ist (91). Bisset und Lee (506) fanden beim Menschen während der Nikotinantidiurese eine antidiuretische Aktivität im Blut, die 40 mU Vasopressin pro ml Blut entsprach; die oxytocische Aktivität des Blutes war aber nicht verändert. Schröder und Rott (704) dagegen konnten selbst nach Rauchen mehrerer Zigaretten kein ADH im Blut nachweisen.

In neueren Untersuchungen zeigte Walker (814), daß Nikotininjektion bei der Ratte 2 Gipfel in der Urinausscheidungshemmung verursacht, von denen

der erste durch einen Anstieg des Blutdrucks hervorgerufen werden soll, der zweite jedoch durch eine Ausschüttung von antidiuretischem Hormon; gleichzeitig mit der ADH-Ausschüttung soll es auch zu einer Oxytocinausschüttung kommen.

Von manchen Autoren wurde die Nikotininjektion in Dosen von 0,5 - 3 mg als spezifischer Funktionstest des hypothalamo-hypophysären Systems beim Menschen vorgeschlagen, besonders zur Diagnose des Diabetes insipidus (17, 519). Lee und Bisset (91) halten dagegen Nikotin für diesen Zweck für ungeeignet.

Eine Stimulierung der ADH-Ausschüttung soll auch Morphin bewirken (376, 679, 527). Dieser Effekt von Morphin blieb nach Durchtrennung des Hypophysenstiels bei Versuchstieren aus (220, 324). Morphin soll genau wie Acetylcholin wirken, sowohl bei intravenöser als auch bei direkter Injektion in den Nucleus supraopticus (220, 814, 518). Rawford und Pinkham (646) teilten die antidiuretische Wirkung von Morphin zwei verschiedenen Faktoren zu: 1. dem Absinken der glomerulären Filtrationsrate, was auch von Papper et al. (613) festgestellt wurde, 2. der Verstärkung der ADH-Wirkung. Dabei soll aber keine gesteigerte Freisetzung von ADH eintreten, sondern es wird vielmehr ein Einfluß des Morphins auf den Stoffwechsel von Vasopressin für möglich gehalten. Nach Walker (813) soll Morphin in therapeutischen Dosen nicht die Wasserdiurese beim Menschen hemmen.

Auch Pentobarbiton und Phenobarbiton sollen die Neurohypophyse stimulieren und zu einer Vermehrung der antidiuretischen Aktivität im Plasma führen (102, 293, 376).

De Bodo und Prescott (102) statuierten bei der Äthernarkose im Exzitationsstadium eine Diuresehemmung infolge ADH-Mobilisierung, im Toleranzstadium dagegen eine Diuresesteigerung infolge Dämpfung der hypothalamischen Kerne. Ginsburg und Heller (296) bestätigten diese Versuche.

Äther soll allgemein eine ADH-Ausschüttung bewirken (814, 371, 373, 361, 24, 245, 376). Inwieweit die Diuresehemmung nach Ätherapplikation auf einer verminderten Nierenfunktion beruht, sei dahingestellt. Friedberg und Rübenach (261) fanden bei Lachgas-Äthernarkose eine Abnahme der Nierendurchblutung und Verminderung der Glomerulusfiltration. Im Tierversuch konnte nach Äther- und Cyclopropangabe ein Spasmus der intrarenalen Arterien nachgewiesen werden (445, 471). Knoefel (471) fand in tiefer Narkose teilweise einen so starken Glomerulusspasmus, daß bis zu 60% der funktionsfähigen Glomeruli ausgefallen waren.

Nach Heidenreich (345) stimuliert Coffein die Mobilisierung von antidiuretischem Hormon.

Adenosintriphosphatinjektionen in kleinen Dosen (bis zu 10 mg/kg Kgw.) intravenös, intramuskulär oder intraperitoneal bewirken eine Diuresehemmung. Wirkung und Verlauf der Antidiurese gleichen sehr dem Pitressineffekt. Durch Entfernung des Hypophysenhinterlappens wurde diese ATP-Wirkung verhindert. Auch die im Plasma und Urin der mit Adenosintriphosphat behandelten Tiere auftretende antidiuretische Substanz verhielt sich wie Pitressin. Intracarotide Injektionen von ATP-Dosen, die weit unter der Schwellenwirkungsdosis bei intravenöser Injektion lagen, verursachten noch eine markante Diuresehemmung. Dexter und Stoner (191) glaubten, daraus den Schluß ziehen zu können, daß ATP in kleinen Dosen eine Freisetzung antidiuretischen Hormons aus dem Hypophysenhinterlappen bewirkt.

Shorr (716) beschrieb einen antidiuretischen Effekt bei Ferritingabe, der auf ADH-Ausschüttung beruhen soll.

Nach Urethangabe wurde eine vermehrte antidiuretische Aktivität im Plasma von Ratten gefunden (376).

Eine gesteigerte ADH-Mobilisierung soll auch Formaldehyd bewirken (62, 480).

Elektrische Reizung des Hypothalamus oder Tractus supraoptico-hypophyseus führte zur Freisetzung von Hypophysenhinterlappenhormonen (473, 335, 382). Nach Broglie und Rühling (119) können bei Elektroschock sowohl diuretische (womit er Oxytocin, thyreotropes und somatotropes Hormon meint) als auch antidiuretische (Vasopressin) Substanzen freigesetzt werden. Im allgemeinen sollen aber die diuresehemmenden Komponenten überwiegen. Auch Harris (336) beschrieb eine hochgradige und langanhaltende Diuresehemmung nach Elektroschock. Anderson (27) stellte bei der Reizung eines kleinen Gebietes im Hypothalamus der Ziege die Auslösung einer Polydipsie fest. Elektrische Reizung des vorderen Teils dieser "drinking area" verursachte eine Hemmung der Wasserdiurese nach neurohypophysärem Typ, Milcheinschuß und Wassertrinken. Antidiurese und Milcheinschuß wurden nicht beobachtet, wenn der hintere Teil der "drinking area" gereizt wurde. Elektrische Reizung des paraventriculären Kernes oder anliegender Stellen bewirkte Hemmung der Wasserdiurese und Milcheinschuß, aber nicht Wassertrinken.

Itoh (425) beobachtete bei Ratten eine Ausschüttung von ADH durch Hitze perse, nicht über Dehydration. Nicht bestätigt wurden diese Befunde von Robinson und MacFarlane (657), die nur eine vermehrte Ausschüttung von antidiureti-

schem Hormon fanden, wenn eine Konzentrierung des Plasmas eingetreten war. Antidiuretische Substanzen wurden im menschlichen Urin nach Hitzeaussetzung beträchtlich verz gt ausgeschieden (377).

Bei Behinderung des renalen Blutdurchflusses soll es von der Niere aus zu einer reflektorischen Stimulierung der Neurohypophyse kommen (70).

Äthylalkohol gilt heute als einfachstes Mittel, die ADH-Ausschüttung zu vermindern oder ganz zu verhindern, weswegen er gern als Narkotikum bei biologischen Testmethoden von ADH verwandt wird (223, 435, 376, 232, 467, 749, 226). Pickford (625) beobachtete ein Ausbleiben des antidiuretischen Effektes von Acetylcholin nach vorheriger  thylalkoholapplikation. Es wird heute angenommen, daß die hypothalamischen Kernareale gelähmt werden, was eine Einschränkung der ADH-Sekretion zur Folge hat. Diese Hypothese wird dadurch gestützt, daß Äthylalkohol auch andere hypothalamische Regulationen stören kann. Äthylalkohol verhinderte auch die ADH-Ausschüttung nach Injektion hypertonischer Kochsalzlösung (66).

Holecsek, Schreiber und Kmentova (412) stellten nach Serpasilgabe einen Abfall des ADH im Blut und einen signifikanten Anstieg in der Neurohypophyse fest, woraus sie schlossen, daß Serpasil die Abgabe von ADH aus dem Hypophysenhinterlappen blockiert.

Nach Gaunt et al. (276) wird die Sekretion bzw. Freisetzung von ADH durch Cortison bzw. Cortisol gehemmt. Damit soll die Beobachtung übereinstimmen, daß beim adrenaletomierten dehydrierten Tier der HHL nach Cortisolbehandlung mehr neurosekretorisches Material enthält als ohne Behandlung mit Cortisol. Auf diese Beziehungen zwischen Neurohypophyse und Nebennierenrinde soll später näher eingegangen werden.

9) Adiuretinstoffwechsel - Ausscheidung und Inaktivierung

a) Physiologischer Stoffwechsel

Das antidiuretische Hormon wird sehr schnell im Organismus inaktiviert (372, 564). Schon 20-30 Minuten nach intravenöser Injektion von Vasopressin sank der Spiegel auf nicht mehr nachweisbare Werte ab (564). Vorherr und Friedberg (807) fanden beim Menschen 20 Minuten nach intramuskulärer Injektion von 10 E Tonephin einen antidiuretischen Blutspiegel, der ungefähr 40 mE Adiuretin pro ml Blut entsprach. Die Halbwertszeit des Vasopressinabbaus, d.h. die Zeit, in der die Hälfte der antidiuretischen Aktivität von injizier-

tem Vasopressin verschwand, wurde mit 1-3 Minuten angegeben (160, 297). Bei den Experimenten zeigte es sich, daß Vasopressin sich nicht nur im Blute verteilt, sondern auch in andere Lösungsräume des extrazellulären Flüssigkeitssystems abdiffundiert. Sobald das Diffusionsgleichgewicht erreicht ist, zeigt die Inaktivierung des Vasopressins einen gleichmäßigen semilogarithmischen Kurvenverlauf (704, 499).

Der Hauptabbau des Adiuretins soll sich im Splanchnicusgebiet und der Niere abspielen (362). Unterbindung der A.coeliaca oder der Mesenterialarterien oder Nierenentfernung verzögerte die Inaktivierung, eine Kombination beider Prozeduren verhinderte sie beinahe vollständig (297), was durchaus verständlich erscheint.

Dicker und Nunn (204) halten die Niere für die Hauptstelle des Abbaus und der Ausscheidung von Adiuretin. 50% des injizierten Vasopressins soll in ihr zerstört werden (297). Inkubation von Pitressin oder Vasopressin mit Ratten-nierenhomogenat führte zu einem fast vollständigen Aktivitätsschwund; die Inaktivierung ging dabei hauptsächlich vom Tubulusgewebe aus (373). Durch enzymatischen Abbau soll dabei die Disulfidbindung des Vasopressins geöffnet und der Schwefel zur SH-Gruppe reduziert werden (200). Die Inaktivierung des ADH durch die Niere soll aber nur bis zu einem bestimmten Punkte erfolgen. Dicker und Greenbaum (198) beobachteten, daß die Adiuretininaktivierung bei Inkubation mit Nierenhomogenat nur in den ersten 3 Stunden abnahm, dann aber nicht mehr weiter ging. Dies war nicht durch einen Aktivitätsverlust der Nierenschnitte verursacht, da diese weiter zugeführtes Vasopressin inaktivieren konnten. Auch wurde die antidiuretische Aktivität des Urins nicht durch Inkubation mit Nierengewebe inaktiviert. Dagegen erfolgte eine weitere Inaktivierung durch Inkubieren mit Leberhomogenat.

Dicker und Greenbaum (200) fraktionierten Schweinenierenhomogenat, um das Enzym zu konzentrieren, das für die Inaktivierung des antidiuretischen Hormons verantwortlich ist. Eine Fraktion, die bei Halbsättigung mit Ammoniumsulfat bei pH 8 gewonnen wurde, zeigte sich dabei am aktivsten.

Bei Mensch und Tier wird ein bestimmter Prozentsatz des ADH in nicht inaktiviertem Zustand im Urin ausgeschieden (372, 496, 286, 424, 559, 331, 712, 25, 23, 377, 427, 180). Im Urin sollen dabei 5% (139), 6.7% (297), 8-10% (195), 13% (599) der verabfolgten Vasopressindosis erscheinen. Nach intravenöser Injektion von Pitressin in Ratten waren nach 3 Minuten post injectionem 3% im Urin ausgeschieden (373). Normaler Urin soll 20-450 mE Vasopressin pro Liter enthalten (68, 69).

Nach Nebennierenexstirpation soll die Niere verzögert Vasopressin aus dem Blute entfernen (291). Durch Cortison- oder Cortisolgabe ist diese Verzögerung teilweise zu verhindern (276).

Neben der Niere soll das Splanchnicusgebiet, v.a. die Leber, eine Hauptstätte des Vasopressinabbaus sein; 40% oder mehr sollen daselbst inaktiviert werden (292, 297, 373, 360, 242, 244, 580). Dicker und Nunn (204) fanden, daß die Leber einen Teil des Vasopressins in eine stabile Form umwandelt, die dann von der Niere ausgeschieden wird. Der Magen-Darmtrakt entfernt offensichtlich wenig oder nichts von der endogenen antidiuretischen Fraktion (360). Über Inaktivierungsversuche in vitro siehe Christlieb (162).

Heller (360) wandte gegen die Versuche mit Gewebshomogenaten ein, daß dabei Enzyme freigesetzt werden könnten, die normalerweise bei intaktem Organ keine Möglichkeit haben, gegen Vasopressin aktiv zu sein.

Über die Inaktivierung im Blut selbst herrscht noch keine Klarheit. Unklar ist es, ob es sich dabei lediglich um eine Stabilitätsfrage handelt oder ob aktive Fermente im Blut das antidiuretische Hormon abbauen. Die antidiuretische Aktivität soll im Plasma rasch nach der Blutentnahme und beim Stehen bei Zimmertemperatur (349, 188, 88) abnehmen. Vorübergehende Lagerung in der Tiefkühltruhe oder im Eisschrank führte dagegen zu keinem Aktivitätsverlust (807, 188, 704).

Adiuretin widerstand kurzem Kochen bei jedem pH, wurde aber zerstört bei längerem Kochen, speziell in alkalischer Lösung (188). Adamsons et al. (14) fanden Argininvasopressin am stabilsten bei einem pH von 3,5 und 8,5. Reines Argininvasopressin erwies sich als weniger stabil als rohe Zubereitungen. Lysinvasopressin war am stabilsten bei einem pH von 3 und 5. Gaddum (269) fand einen pH von 3 optimal für die Stabilität von Vasopressin.

Dettelbach (188) statuierte, daß die antidiuretische Aktivität von Blutproben nach Ansäuerung, Kochen und Zentrifugieren in der überstehenden Flüssigkeit stabil bleibt. ADH wird wahrscheinlich nicht im Blut selbst abgebaut (704). So zeigten Jones und Schlapp (440) in Inkubationsversuchen, daß HHLH durch Plasma und Blut nur sehr wenig in ihrer Aktivität herabgesetzt werden. Mirsky et al. (571) wiesen jedoch darauf hin, daß Pepsinogen und andere proteolytische Substanzen im Plasma von gesunden Personen anwesend sein können.

Nach anderen Untersuchungen soll Serum ADH inaktivieren (24, 197, 356, 225), während Plasma inaktiv sein soll (197). In vitro schwanden die vasopressorischen und oxytocischen Aktivitäten der Neurohypophysenpräparate

viel schneller aus dem Serum als aus dem Plasma (360). Die endogenen Aktivitäten sollen sich gleich verhalten (88, 296).

b) Proteolytische Fermente des Magen-Darmtraktes

Fermentreaktionen wurden oft zur Identifizierung einer Substanz mit Vasopressin herangezogen. Trypsin inaktiviert Vasopressin, aber nicht Oxytocin (12, 501, 176).

Von Pepsin und der Carboxypeptidase des Pankreas wird Vasopressin dagegen nicht angegriffen (176, 772).

c) Natriumthioglykollat

Natriumthioglykollat war die meistbenutzte Substanz zur ADH-Inaktivierung. Eine 0,01 molare Natriumthioglykollatlösung soll die Wirkung der HHLH vernichten (228, 91, 25, 639). Dagegen inaktivierte eine 0,01 molare Natriumthioglykollatinjektion nicht die antidiuretische Wirkung von Pitressin beim Rattenversuch (639). Beim Hund konnte eine 0,01 oder 0,05 molare Natriumthioglykollatlösung injiziert werden ohne augenscheinlichen Effekt auf die Diurese (25); nach Ames und van Dyke (23) soll dagegen die intraperitoneale oder subcutane Natriumthioglykollatinjektion selbst antidiuretisch wirken.

d) Oxytocinase

1930 fand Fekete (249), daß Schwangerenblut HHLH abbaut. Dies wurde später vielfach bestätigt (149, 372, 207, 822, 842, 343). Das dafür verantwortlich gemachte Ferment wurde Oxytocinase genannt. Diese Oxytocinase tritt vom 3. Schwangerschaftsmonat ab im Blut auf und besteht während der ganzen Schwangerschaft, nach der Geburt verschwindet sie (209, 809). Im 9.-10. Schwangerschaftsmonat soll die Oxytocinaseaktivität auf das 500-fache ansteigen (809), am Ende der Schwangerschaft auf das 1000-fache (610) gegenüber der Aktivität im 3. Schwangerschaftsmonat. Zeitpunkt des Auftretens und Verschwindens spricht dafür, daß die Oxytocinase in der Placenta gebildet wird. Kindliches Blut zeigte keinen verstärkten Adiuretinabbau, was anzeigt, daß das Ferment nicht die Placentaschranke passiert (549, 809).

Müller-Hartburg et al. (588) gaben eine biochemische Methode zur Bestimmung der Oxytocinase im Serum an.

Nach Stoklaská et al. (748) soll die Oxytocinase ein proteolytisches Enzym

vom Aminopeptidasecharakter sein, die auch 1-Cystin-di-2-naphthylamid spaltet, wodurch es möglich ist, die Oxytocinaseaktivität durch colorimetrische Bestimmung des Spaltproduktes zu bestimmen. Auch Tuppy (778) nimmt an, daß die Oxytocinase offensichtlich eine Aminopeptidase ist, die die Bindung zwischen Cystin und Tyrosin trennt.

Die physiologische Aufgabe der Oxytocinase ist gegenwärtig noch schwer zu beurteilen. Es ist nicht ohne weiteres anzunehmen, daß sie den Uterus in der Zeit vor der Geburt gegen Oxytocin schützen soll, denn eine hohe Aktivität dieses Fermentes ist auch noch während der Entbindung vorhanden und noch bis zu 10 Tagen post partum nachweisbar (208). Ferner ist eine ansteigende Aktivität dieses Enzyms während der Schwangerschaft nur beim Menschen und bei Menschenaffen, nicht aber bei den übrigen Säugetieren gefunden worden (823).

Placentaextrakt zerstörte zugesetztes Pitressin; die Placenta präeklampsischer oder eklampsischer Schwangerer hatte einen geringeren Inaktivierungseffekt (342).

Eglin und Jessiman (233) fanden bei einer Schwangeren, bei der sich auf Grund einer Hypophysektomie im 7. Schwangerschaftsmonat wegen metastasierenden Mammacarcinoms ein Diabetes insipidus entwickelt hatte, ein schlechtes Ansprechen auf Pitressin.

Andererseits soll das Plasma schwangerer Frauen Vasopressin binden und so seine Zerstörung durch die Oxytocinase verhindern. Diese Vasopressinbindungsfähigkeit des Schwangerenplasmas soll mit einem Protein assoziiert sein und könnte die Kontrolle der Wasserausscheidung in der Schwangerschaft erklären (401).

10) Chemie der Hypophysenhinterlappenhormone

Die Erforschung der Struktur der Hypophysenhinterlappenhormone (HHLH) hat in den letzten Jahren vor allem durch die Untersuchungen Du Vigneauds große Fortschritte gemacht. Die verschiedenen Wirkungskomponenten der Neurohypophyse wurden teilweise einer einzigen Substanz zugeschrieben, andererseits wurden sie zwei oder mehreren Fraktionen zugeteilt.

Die unitarische Auffassung wurde vor allem von Abel (2, 3, 4), MacArthur (542) und van Dyke (228) vertreten. Le Quesne (633) sah für die Existenz eines einheitlichen Hormones sowohl eine physiologische als auch eine che-

mische Basis, denn einerseits war das Verhältnis von oxytocischer zu vasopressorischer Aktivität in der Neurohypophyse verschiedener Säugetiere einheitlich, wenn die Aktivitäten nach dem internationalen Standard bestimmt wurden (820), andererseits wurde eine simultane Ausschüttung vasopressorischer und oxytocischer Aktivitäten bei elektrischer (335) wie bei osmotischer (5) und chemischer Reizung gefunden (155). MacArthur (542) isolierte 1931 ein reines Protein aus dem Hypophysenhinterlappen, welches oxytocische, galaktogogische, vasopressorische und antidiuretische Wirkungen besaß. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen van Dyke und Mitarbeiter (228). Sie extrahierten aus Rinderhypophysen ohne Hitzeanwendung durch Dialyse und wiederholte Fällungen in Acetattropfenlösungen ein Protein vom Molekulargewicht 30 000, das antidiuretische, vasopressorische und oxytocische Aktivitäten im gleichen Verhältnis aufwies, wie man es in der Neurohypophyse fand. Nach seiner Löslichkeitskurve und seinem Verhalten bei Ultrazentrifugierung und Elektrophorese schien dieses Protein rein zu sein. Bei papierchromatographischer Analyse dieses "posterior pituitary protein" fanden Block und van Dyke (97) 16 Aminosäuren. Die Einzelaktionen Vasopressin und Oxytocin faßten sie als künstliche Spaltprodukte des einheitlichen Muttermoleküls auf. Daneben zogen sie aber auch eine Aufspaltung in Oxytocin und Vasopressin auf dem Wege zum oder im HHL in Betracht, da der hochmolekulare Eiweißkörper nur 5% der gesamten Aktivität des HHL aufwies (98). Sie vermuteten, daß diese aktiven Bruchstücke Vasopressin und Oxytocin möglicherweise mit Disulfidbrücken an längere Polypeptidketten gebunden sind, ähnlich wie die niedermolekularen Cystinhälften des Wollkeratins (19). Neuerdings sind van Dyke und Mitarbeiter (225) der Auffassung, daß das Makromolekül die Trägersubstanz der aktiven Peptide Oxytocin und Vasopressin ist.

Haselbach und Piquet (339) spalteten mittels Elektrodialyse, einer Prozedur, die nicht zu einer Öffnung von Peptid- oder S-S-Bindungen führt, Oxytocin vom "ursprünglichen Molekül" ab und schlossen daraus, daß das Hormon ein Polypeptid ist, das im Nativzustand mittels elektrostatischer Kräfte an einen hochmolekularen Eiweißkörper gebunden ist.

Acher und Fromageot (11, 12) untersuchten in ausgedehnten Experimenten die Frage der Existenz eines einzigen Hormons im HHL. Unter geeigneten Versuchsbedingungen gelang es ihnen, einen Proteinkomplex zu extrahieren, der mindestens 3 Anteile enthielt, nämlich Neurohypophysin (ein Protein), Oxytocin und Vasopressin. Dieser Komplex war weder durch wäßrige Dialyse noch durch Ultrazentrifugieren oder Ausfällen in NaCl bis zu einem pH von 3.9 aufzutrennen und entsprach somit dem "van Dyke protein". Dagegen war der Kom-

plex bei Anwendung von Trichloressigsäure, Elektrodialyse oder Gegenstromverteilung in Vasopressin, Oxytocin und ein inaktives indifferentes Protein trennbar. Acher und Fromageot ließen die Frage offen, ob dieser Komplex ein Kunstprodukt beim Extraktionsprozeß war oder ob er biologische Bedeutung besitzt. Jedenfalls konnten sie in ihren Versuchen zeigen, daß es nicht möglich ist, eine chemisch reine Substanz mit gleichzeitiger vasopressorischer und oxytocischer Wirkung aus dem Hypophysenhinterlappen zu extrahieren und daß Vasopressin und Oxytocin selbständige Substanzen sind.

Die dualistische Auffassung, d.h. die Annahme, daß die oxytocische, galaktogogische, vasopressorische und antidiuretische Komponente des HHL zwei verschiedenen Substanzen in der Neurohypophyse zukommt, nämlich dem Oxytocin und dem Vasopressin, wurde erstmals 1919 von Dudley (219) vertreten. Er gewann diese beiden Substanzen durch kontinuierliche Extraktion aus dem schwach sauren wäßrigen Extrakt mit einem teilweise mischbaren neutralen Lösungsmittel (n-Butylalkohol).

1928 stellten Kamm und Mitarbeiter (450) mit Hilfe verschiedener Fällungsmethoden fast reines Vasopressin und Oxytocin her. 1 mg der Substanz enthielt 160 E Vasopressin bzw. 500 E Oxytocin. Die beiden Substanzen wurden bereits als Polypeptide erkannt. Da die pressorische Wirkung von Vasopressin parallel mit der antidiuretischen ging, folgerten sie, daß Vasopressin und antidiuretisches Hormon identisch sind.

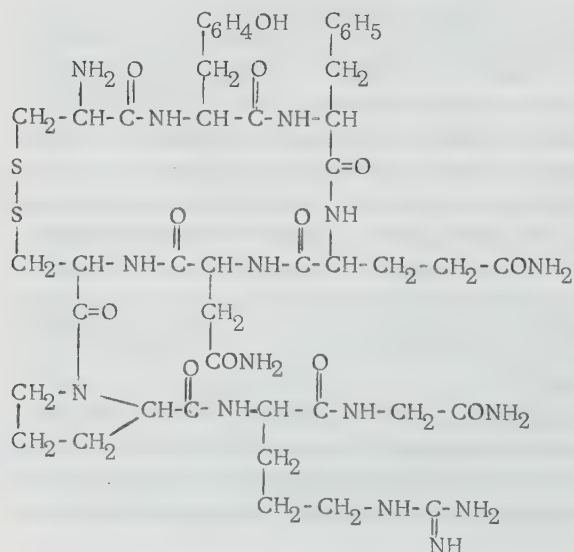
Die stärkste Stütze erhielt die Zweimolekültheorie durch die Arbeiten von Du Vigneaud und Mitarbeiter, die schließlich zur Analyse und Synthese von Vasopressin führten und Du Vigneaud den Nobelpreis einbrachten. Mittels Papierchromatographie, Ionenaustauschchromatographie, Elektrophorese und Gegenstromverteilung gelang es, chemisch homogene Substanzen mit oxytocischer oder antidiuretisch-pressorischer Wirkung zu erhalten, die den Charakter von Polypeptiden aufwiesen. Abbau und Hydrolyse dieser Polypeptide und die Identifizierung der Fragmente oder der Einzelaminosäuren mittels obengenannter Verfahren führte schließlich zu einer genauen Aufklärung der chemischen Struktur der Hypophysenhinterlappenhormone (780, 522, 13). Andere Trennungsv erfahren für Vasopressin und Oxytocin siehe bei (433, 816, 319, 462).

Zunächst ermittelten Du Vigneaud, Ressler und Tribett (803) 1953 die Strukturformel von Oxytocin und fast gleichzeitig und unabhängig von ihnen Tuppy (777). Auch Acher und Fromageot (7) bestätigten die Strukturformel Du Vigneauds für Oxytocin. Noch im gleichen Jahr konnte Du Vigneaud (802) die

Richtigkeit der ermittelten Strukturformel durch die Synthese beweisen. Du Vigneaud und Mitarbeitern gelang auch kurz darauf die Analyse und Synthese von Vasopressin (801). Dabei machte man die Entdeckung, daß Rinderhypophysen ein anderes Vasopressin enthalten wie Schweinehypophysen, während das Oxytocin bei beiden gleich ist. Statt der Aminosäure Arginin beim Rinderavasopressin besitzt das Schweinevasopressin Lysin, weswegen man auch von Argininvasopressin und Lysinvasopressin spricht. Argininvasopressin und Lysinvasopressin sollen auch in ihren Wirkungen etwas verschieden sein. Die anti-diuretische Wirkung von Argininvasopressin soll stärker sein und länger anhalten als die von Lysinvasopressin (20, 594, 685, 767). In der pressorischen Wirkung dagegen sollen beide Hormone gleich sein (767). Bei Schweinen soll Lysinvasopressin genauso stark antidiuretisch wirksam sein oder wirksamer als Argininvasopressin (589).

Mit der Zeit wurden verschiedene Verfahren zur Argininvasopressin- und Lysinvasopressin-Synthese entwickelt (452, 750, 63, 798, 105). Der entscheidende Punkt beim Syntheseprozess war, die Sulfhydryl- und freien Aminogruppen mit Schutzgruppen (sog. Tosyle) zu versehen, die bei Behandlung mit Natrium in flüssigem Ammoniak wieder entfernt werden konnten. Die synthetischen Substanzen verhielten sich in physikalischer, chemischer und biologischer Hinsicht wie die natürlichen Hormone.

Argininvasopressin



Reihenfolge der Aminosäuren in den Hypophysenhinterlappenhormonen in vereinfachter Schreibform:

Argininvasopressin

Cys - Tyr - Phe - Glu(NH₂) - Asp(NH₂) - Cys - Pro - Arg - Gly(NH₂)

Lysinvasopressin

Cys - Tyr - Phe - Glu(NH₂) - Asp(NH₂) - Cys - Pro - Lys - Gly(NH₂)

Oxytocin

Cys - Tyr - Ileu - Glu(NH₂) - Asp(NH₂) - Cys - Pro - Leu - Gly(NH₂)

Cys = Cystein

Pro = Prolin

Tyr = Tyrosin

Arg = Arginin

Phe = Phenylalanin

Lys = Lysin

Glu(NH₂) = Glutaminsäureamid

Ileu = Isoleucin

Asp(NH₂) = Asparaginsäureamid

Leu = Leucin

Gly(NH₂) = Glycinamid

Wie die Strukturformeln zeigen, sind Vasopressin und Oxytocin in ihrem chemischen Aufbau eng verwandt. Beide sind Octapeptide, in beiden sind 6 Aminosäuren durch eine Disulfidbindung zwischen den beiden Cystein zum Ring geschlossen. Es handelt sich also um ein zyklisches Pentapeptid, das mit einer Tripeptidkette verbunden ist. Die beiden Dicarbonsäuren (Asparaginsäure und Glutaminsäure) und das Glycin liegen als Säureamide vor. Vasopressin ist von Oxytocin nur in zwei Aminosäuren verschieden: statt Phenylalanin im Vasopressin enthält Oxytocin Isoleucin und statt Arginin bzw. Lysin Leucin. Vasopressin und Oxytocin sind Ampholyte; der isoelektrische Punkt von Argininvasopressin liegt bei pH 10.9, von Oxytocin bei pH 7.7.

Bei den Untersuchungen zeigte es sich, daß Vasopressin auch geringe oxytocische Wirkungen besitzt und vice versa. Du Vigneaud und Mitarbeiter (797, 800) konnten zeigen, daß dieses nicht auf ungenügender Reinigung bei der Hormonextraktion beruht, da auch hochgereinigte und synthetisch hergestellte Zubereitungen geringe Interferenzerscheinungen aufwiesen. So besitzt Vasopressin neben seiner antidiuretischen und vasopressorischen Wirkung auch eine oxytocische, galaktogogische und Vogelblutdruck depressori-

sche Wirkung. Jedoch besitzt Vasopressin hinsichtlich der letzten drei Wirkungen nur einen sehr geringen Teil der diesbezüglichen Effekte von Oxytocin. Umgekehrt ist Oxytocin auch gering vasopressorisch und antidiuretisch wirksam (797, 284).

Bei den verschiedenen Species kommen verschiedene Vasopressine vor, während Oxytocin allen gemeinsam zu sein scheint (224). Außer beim Rind soll Argininvasopressin beim Menschen, Affen, Hund, Ratte, Kamel, Pferd und Schaf vorkommen (229, 8, 523).

Die von den niederen Vertebraten sezernierten Hormone sollen sich dagegen von den vom HHL von Mammalia sezernierten Hormonen unterscheiden (581). So soll bei Amphibien, Reptilien und Vögeln das Argininvasotocin vorkommen, ein Hormon, das den Ring des Oxytocins und die Seitenkette des Argininvasopressins besitzt (9, 10, 369, 368, 686, 744, 590, 644). Über das amphibische Wasserhaushaltshormon siehe auch (83, 375).

In letzter Zeit wurden synthetisch viele Vasopressin- und Oxytocinisomere und -analoge hergestellt. Dabei zeigte es sich, daß schon geringfügige Änderungen in der Molekülzusammensetzung wesentlich den Wirkungscharakter veränderten. Diese Synthesen sind von großer Bedeutung im Hinblick auf die Beziehungen zwischen Molekularanatomie und biologischer Wirkung.

Katsoyannis und Du Vigneaud (443, 455) synthetisierten das Argininvasotocin, das auch im Hypophysenhinterlappen von Vögeln, Reptilien und Amphibien vorkommen soll. Diese Substanz hatte die doppelte oxytocische und etwa ein Viertel der vasopressorischen Wirkung von Argininvasopressin.

Beim Lysinvasotocin, einem synthetischen Analogon von Argininvasotocin, das an Stelle von Arginin Lysin enthält, war die pressorische Wirkung ungefähr halb so groß wie die des Lysinvasopressins, die Vogelblutdruck-depressorische Wirkung war weniger als halb so groß wie die des Oxytocins, aber mehr als vierfach so groß wie die des Lysinvasopressins (463).

Isoleucin⁸-Oxytocin, ein Analogon des Oxytocins, in dem Leucin in der Seitenkette durch Isoleucin ersetzt ist, besaß eine stärkere oxytocische Wirkung am Katzenuterus als Oxytocin selbst. Valin⁸-Oxytocin, hier ist Leucin durch Valin ersetzt, hatte dagegen eine etwas geringere oxytocische Wirkung als Oxytocin (434).

Das Phenylalanin-Analogon des Oxytocins, das an Stelle des Isoleucins im Pentapeptidring Phenylalanin enthält und das seiner Struktur nach auch Leucinvasopressin genannt wird, war durch seine relativ hohe antidiuretische und

vasopressorische Wirksamkeit charakterisiert (77, 106). Auch Thompson (766) bestätigte die hohe antidiuretische Aktivität dieser Substanz.

Das Isoglutamin-Isomer des Oxytocins verhinderte die pressorische Wirkung von beigefügtem Vasopressin bei der narkotisierten Ratte (650).

Isosparagin-Oxytocin besaß nicht mehr die pressorische Wirkung von Oxytocin (541).

Phenylalanin²-Oxytocin, hier wurde das Tyrosin des Oxytocins durch Phenylalanin ersetzt, zeigte bei der Ratte weder oxytocische, galaktogogische noch pressorische Wirkung (100).

Histidin-Vasopressin, das an Stelle von Arginin bzw. Lysin Histidin enthält, besaß nur 1.5 E vasopressorischer Wirkung pro mg im Vergleich mit ungefähr 300-400 E bei den natürlichen Vasopressinen (454).

O-Methyloxytocin, das vom p-Methyloxy-1-phenylalanin-methylester her synthetisiert wurde, besaß ungefähr 1% der vogelblutdrucksenkenden und uteruskontrahierenden Wirkung von Oxytocin und zeigte keine pressorische Wirkung. O-Methyloxytocin vermochte die Wirkung von Vasopressin zu hemmen, wenn es gleichzeitig mit diesem injiziert wurde (590). Auch hier dürfte eine kompetitive Hemmung am Erfolgsorgan die Ursache für das Ausbleiben der Vasopressinwirkung sein.

Glycin-Oxytocin wurde durch Anfügen eines Glycylrestes an die freie Amino-Gruppe des Oxytocins erhalten. Es besaß nur noch geringe pressorische und uteruskontrahierende Wirkung. Glycin-Oxytocin hemmte die vogelblutdrucksenkende Wirkung von Oxytocin, hatte aber keinen Einfluß auf die pressorische und oxytocische Wirkung von Oxytocin am isolierten Rattenuterus (799).

11) Adiuretin und Wasserhaushalt

Viele Untersuchungen wurden seit der Entdeckung eines Zusammenhangs von antidiuretischem Hormon und Wasserhaushalt bzw. Urinkonzentration zur Klärung des Angriffspunktes und des Wirkungsmechanismus von ADH angestellt. Die Verminderung der Urinausscheidung nach ADH-Injektion in gewässerte Säugetiere wurde schon 1913 von van den Velden (788) und Farini (248) erkannt. Doch erst in den letzten Jahren haben die Mechanismen, die mit dem Verdünnungs- und Konzentrationsprozeß der Niere zu tun haben, weitere Beachtung gefunden.

Verschiedene Untersuchungstechniken wurden zur Erforschung des Nierenmechanismus angewandt. Clearancestudien wurden z. B. von H. Smith (731), Ladd (493), Page und Reem (612), Wesson und Anslow (825) ausgeführt. Wirz und Mitarbeiter (837, 838) und Walker et al. (812) punktierten die Nierentubuli und unterzogen den Tubulusinhalt einer chemischen Mikroanalyse. Später führten Wirz und Mitarbeiter (836, 839) kryoskopische Studien durch. Sie fertigten Gefrierschnitte von Nierengewebe an und bestimmten und lokalisierten den jeweiligen osmotischen Druck des Kanälcheninhaltes durch Beobachtung des Verschwindens der Eiskristalle im Polarisationsmikroskop bei langsamer Erwärmung unter genauer Temperaturkontrolle. Gottschalk und Mylle (305) führten Mikropunktionen und hydrostatische Druckmessungen in den Tubuli und peritubulären Kapillaren durch. Rhodin (651) untersuchte elektronenmikroskopisch die Tubulusstruktur.

Die menschliche Niere kann den Harn bis auf 50 mosm/kg Wasser verdünnen und bis auf 1000-1400 mosm/kg Wasser konzentrieren. Beim Hund liegt die maximale Harnkonzentration bei 1800-2300 mosm/kg Wasser und bei der Wüstenratte bei 5000 mosm/kg Wasser (79). Volhard und Schütte (806) ermittelten bei Trinkversuchen mit Meerwasser eine Konzentrierung des Harns beim Menschen auf 2,6 g% Kochsalz.

Nach Smith (731) findet in den proximalen Nierentubuli eine obligatorische Rückresorption von Salzen und Wasser statt, wobei 85-87% des filtrierten Natriums und 87% des filtrierten Wassers rückresorbiert werden. Die obligatorische Rückresorption soll durch die Differenz im osmotischen Druck zwischen Glomerulusfiltrat und Blut der Tubulusgefäße bedingt sein. Nach der obligatorischen Rückresorption entspricht der osmotische Druck des Harns dem des Plasmas. Im distalen Tubulus findet dann die fakultative Rückresorption statt, wo eine wechselnde Menge von Wasser und Kochsalz rückresorbiert wird. Nur die Rückresorption dieses "fakultativen Anteils" wird durch das antidiuretische Hormon kontrolliert. Bei Diabetes insipidus ist demnach nur ein kleiner Teil des Glomerulusfiltrates der Regulation des Organismus entglitten. Braunsteiner et al. (117) bestimmten die gesamte Wasserrückresorption bei einem Diabetes insipidus-Kranken und fanden, daß sie 87,6% der Filtrationsmenge betrug und damit genau der obligatorischen Rückresorption entsprach. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch Wesson und Anslow (825), Selkurt (708), Hare et al. (330) und Gamble (270).

Wirz und Mitarbeiter (836, 838, 839) erklärten das Problem der Harnkonzentrierung mit dem Haarnadelgegenstromprinzip, Modellversuch siehe bei Hargitay et al. (333, 334). Sie fanden, daß Nephron, Sammelrohre und Blutgefäße

während ihres Verlaufes von den corticalen Gebieten der Niere bis zu den Spitzen der Nierenpapillen in einem Gebiet mit starker osmotischer Differenz liegen. Dabei ordnen sich die Punkte gleichen osmotischen Druckes schalenförmig um die Papillenspitze an, was bedeutet, daß während der Harnkonzentrierung keine großen osmotischen Gradienten in der Niere auftreten. Der osmotische Druck des Inhaltes der Henleschen Schleifen, der Kapillaren, der extrazellulären Flüssigkeit und der Sammelgefäße steigt von der Rindenmarkgrenze stetig nach der Papillenspitze hin an. Diese Befunde wurden auch von anderen Autoren bestätigt (531, 782, 783). Dabei soll durch die Schlängelung der Tubuli und Blutgefäße ein Gegenstromprinzip erreicht werden, welches die Konzentrierung des Harns ermöglicht. Nach der Theorie von Wirz wird ein Teil des Wassers gegen einen kleinen osmotischen Druck aus dem absteigenden Schenkel der Henleschen Schleife direkt in den aufsteigenden Schenkel durch das Interstitium mittels eines aktiven Zelltransportmechanismus befördert. Der Inhalt des absteigenden Schenkels wird dadurch konzentrierter als der des aufsteigenden. Überlagert sich diesem Vorgang eine Strömung entlang der Schleife, so wird dieser "Einzeleffekt" vervielfacht. In diesem "Haarnadelgegenstrom" kann im stationären Zustand der osmotische Druck am Scheitel der Schleife um ein Mehrfaches höher sein als an ihrer Basis, obwohl an keiner Stelle des Systems ein großer osmotischer Gradient auftritt. Allerdings ist am Ende der Schleife der osmotische Druck wieder gleich niedrig wie am Anfang derselben. Dafür wird im Nierenmark ein Milieu geschaffen, dessen osmotischer Druck gegen die Papillenspitze zu fortschreitend ansteigt. Die endgültige Konzentrierung des Harns erfolgt dann durch osmotischen Wasserentzug aus den Sammelrohren in die hypertonische Umgebung, schließlich also in die aufsteigenden Schleifenschenkel. Dieses Wasser wird dann vom Inhalt der Henleschen Schleifen mitgenommen und in der Rinde aus der nun wieder isotonischen Lösung durch den höheren osmotischen Druck des Plasmas in die Blutbahn rückresorbiert. Die Konzentrierung des Harns erfolgt also im Mark, während die Wasserrückresorption in der Rinde stattfindet. Nach dieser Theorie wäre ADH für die Betätigung des Haarnadelgegenstromsystems notwendig, in dem es die Permeabilität des absteigenden Schenkels der Henleschen Schleife, des distalen Tubulus contortus und der Sammelgefäße für Wasser verändert. Es sei hier auch auf die Hypothese von Robinson (655) hingewiesen, nach der der osmotische Gradient von der hypotonischen Tubuluszelle verursacht wird.

Wirz' Hypothese wirft neues Licht auf eine ältere Theorie, daß die Urinkonzentration in den Henleschen Schleifen stattfindet, da Tiere ohne Schleifen unfähig sind, den Urin zu konzentrieren (688, 79, 782).

Nach West et al. (826) verlaufen die Rückresorptions- und Sekretionsprozesse, die gelöste Bestandteile betreffen, isoosmotisch. Sie sollen bereits vollständig abgelaufen sein, wo die Einwirkung des antidiuretischen Hormons beginnt. An einer offenbar distal gelegenen Stelle des Nephrons soll eine Flüssigkeitsmenge bereitgestellt sein, die beim Menschen etwa 2 ml/min isotonischen Harns entspricht. Diese Menge soll bei mäßiger Wasserdiurese unverändert ausgeschieden werden, während bei der Einwirkung von antidiuretischem Hormon infolge weiterer Rückresorption von Wasser die Harnmenge abnehmen und der Harn dadurch hypertonisch werden soll. Bei einer Wasserdiurese steigt demgegenüber die Harnmenge durch Sekretion einer entsprechenden Wassermenge auf 10 ml/min und mehr an.

Berliner und Davidson (79) statuierten, daß nur zwei tubuläre Hauptmechanismen zur Bildung des Endharns aus dem Glomerulusfiltrat notwendig sind, nämlich aktiver NaCl-Transport und veränderliche Membranpermeabilität. Für den aktiven NaCl-Transport stellten sie eine von der Wirz'schen abweichende Haarnadelgegenstromtheorie auf.

Zur Orientierung über Faktoren, die die Wasserrückresorptionsmechanismen begrenzen, sei auf (675, 655, 442, 170, 701) verwiesen.

Übereinstimmung liegt heute vor, daß der Urin bei Diurese wie Antidiurese bis zur Endkonzentrationsstelle in den distalen Tubuli, wo der Einfluß des ADH beginnt, hypoton ist (712, 729, 812, 817, 837, 838).

Zur Produktion eines hypertonen Urins scheint im allgemeinen antidiuretisches Hormon notwendig zu sein. Kleeman et al. (466) berichteten über die Bildung eines hypertonen Urins bei zwei Diabetes insipidus-Patienten, bei denen die Glomerulusfiltration durch intravenöse Injektion von Hexamethonium stark reduziert worden war. Vergleiche auch die Ergebnisse von Berliner und Davidson (78) bei Komprimierung einer Nierenarterie beim Hund.

a) Verhalten der Niere bei Wasserbelastung

Bei Wasserbelastung reagiert die Niere entweder mit verminderter tubulärer Rückresorption oder mit verstärkter glomerulärer Filtration. Die Wasserbelastung führt über die Osmorezeptoren zu einer verminderten Freisetzung von ADH, wodurch es zu einer Herabsetzung der Wasserrückresorption im distalen Tubulus kommt (661).

Der Diabetes insipidus ist als permanente Wasserdiurese aufzufassen. Wasserdiurese und Diabetes insipidus lassen sich in gleicher Weise prompt durch Hypo-

physenhinterlappenhormone unterdrücken und zeigen in vielen Fällen gleiche paradoxe Reaktion auf Diuretika (661, 279). Ähnliche Befunde wurden von E. Meyer (567) und Veil und Tschilow (787) mitgeteilt. E. Frey (258) erklärte die paradoxe Reaktion bei der Gabe von Diuretika damit, daß sich die durch Diuretika bedingte Filtrationsdiurese gegen die Wasserdiurese durchsetzt. Nach seiner Ansicht soll bei der Wasserdiurese eine aktive Wassersekretion im Tubulussystem eine größere Rolle spielen als gemeinhin angenommen wird, da sonst die pro Zeiteinheit rückresorbierten Kochsalzmengen bei gleicher Zusammensetzung von Glomerulusfiltrat und Plasmawasser ungeheuer groß sein müßten, wenn das ausgeschiedene Wasser bei Wasserbelastung nur aus dem Glomerulusapparat stammen würde.

An der überschießenden Diurese nach Wasserbelastung soll nicht allein die Blockierung der ADH-Ausschüttung schuld sein. Sellwood und Verney (707) zeigten, daß es vor und gleichzeitig mit der initialen Diurese zu einem Anstieg des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtration kommt, deren Intensität parallel zur Wasserbelastung variiert. Auch nach Frey und Schirmeister (260) sind große Diuresen (orale Aufnahme von 3 Litern Wasser und mehr beim Menschen) durch eine zusätzliche Filtrationsdiurese charakterisiert. Bei großen Wassergaben löst demnach Wasser zusätzlich eine ähnliche Ausscheidungsart aus wie Salze bzw. Diuretika. Die verstärkte Glomerulusdiurese ist immer der Niere aufgezwungen.

Brunner et al. (131) entfernten bei Ratten eine Niere und dann noch ein Drittel der verbleibenden Niere, ohne daß es dabei zu einer Änderung der Wasserdiurese kam. Erst wenn fünf Sechstel des totalen Nierenparenchyms entfernt worden waren, kam es zu einer Depression der Wasserdiurese. Damit scheint innerhalb von Grenzen die Stärke der Wasserdiurese nicht vom Betrag des Nierenparenchyms abhängig zu sein.

Nach früheren Untersuchungen von Haldane und Priestley (320, 630, 631) soll die Niere bei der Wasserdiurese direkt auf einen Anstieg des Verhältnisses von Wassermolekülen zur Gesamtzahl von Molekülen im Plasma ansprechen, also auf den Wasserfiltrationsdruck reagieren, in Analogie zur Reaktion des Glomus caroticum auf den Kohlensäuredruck.

De Wardener et al. (818) zeigten, daß nach längerer Überwässerung beim Menschen die Nieren in einen Zustand der verminderten Fähigkeit, Urin zu konzentrieren, übergingen, die selbst durch Pitressininfusion, osmotische Stimulierung mittels Manitol oder Dehydration nicht gebrochen werden konnte. Die Abnahme der Konzentrationsfähigkeit war mit einer Ausdehnung

des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens kombiniert und einem gleichzeitigen paradoxen Anstieg der Plasma-Natrium-Konzentration, obwohl die totale Plasmaosmolarität abfiel. Die Ursache dieser Auswirkungen einer länger dauernden Überwässerung soll in einer Änderung der Elektrolytzusammensetzung der Tubuluszellen liegen.

Dexter und Stoner (190) zeigten an Ratten, daß auch das Nebennierenmark eine wesentliche Rolle bei der Wasserdiurese spielt. Marklose Ratten schießen einen Wasserexzess langsamer aus als normale, während Adrenalin und Noradrenalin die Wasserdiurese bei normalen und medullektomierten Tieren steigerte.

b) Verhalten der Niere bei Salzbelastung

Mäßige Salzbelastung führt zu einer Verminderung der Wasserausscheidung infolge des Anstiegs des ADH im Blut. Bei starker Salzbelastung wie z. B. Injektion hochkonzentrierter Elektrolyte ist die physiologische Reaktion überfordert und es erfolgt anstelle der Antidiurese eine Diurese (520). Sobald die Urinkonzentration ihr Maximum erreicht hat, ist eine proportionale Erhöhung der Urinmenge notwendig, um größere Mengen von Salz auszuscheiden (456). Diese Diureseform nach Salzbelastung wird allgemein als Salzdiurese oder glomeruläre Diurese bezeichnet, da sie durch eine vermehrte glomeruläre Filtration bedingt sein soll (661). Nach Frey (258) spielt bei der Steigerung der Glomerulusfiltration durch Belastung mit hypertonischen Lösungen bzw. Diuretika vor allem die herabgesetzte Rückresorption der Salze eine bedeutende Rolle. Das ausgeschwemmte Salz reißt das Wasser mit. Die Harnmenge steigt dabei schneller an als die ausgeschiedene Salzmenge, was zu einer zunehmenden Verdünnung des Harns führt. Im Gegensatz zur Wasserdiurese nähert sich dabei der osmotische Druck des Harns nicht dem Wert Null, sondern dem Wert des osmotischen Druckes im Blut. Der Harn wird also praktisch blutisotonisch. Die Ausscheidung einer großen Salzmenge ist also nur durch eine gesteigerte Filtration möglich, obwohl es zweckmäßiger wäre, wenn eine derartige Diurese ausbliebe und in einer stark verringerten Harnmenge eine hochkonzentrierte Salzlösung ausgeschieden würde. Der Durst kommt dem Organismus zur Hilfe, und mit dem aufgenommenen Wasser wird die Salzausscheidung bewerkstelligt.

Die Änderung der Glomerulusfiltrationsrate soll aber erst unter extremen Bedingungen eintreten, da die Hauptarbeit immer vom Tubulussystem geleistet wird (731). Dicker (196) fand, daß bei Ratten im Normalzustand der Mechanismus der Wasserkonservierung durch eine feine Abstimmung von Änderungen der Glo-

merulusfiltration und kombinierte Wirkung von ADH und Oxytocin kontrolliert wird.

Brunner et al. (132) fanden bei der Salzdiurese eine Erweiterung des Tubuluslumens.

c) Neugeborenniere und Adiuretin

Die Unreife des hypothalamo-neurohypophysären Systems ist auch mit einer Unreife der Niere vergesellschaftet (374, 608, 353, 659). Beim Neugeborenen spricht der Tubulusapparat noch nicht recht auf Adiuretin an (352, 661). Säuglinge und neugeborene Ratten zeigten nach Wässerung und anschließender Vasopressininjektion keinen oder nur einen sehr geringen antidiuretischen Effekt (356, 355, 358, 59, 21, 543). Nach Zaks et al. (845) spricht die Niere erst auf das antidiuretische Hormon an, wenn die Hyaluronsäure in den interzellulären Zementsubstanzen der Sammelgefäße erschienen ist, d.h. wenn die Basisstrukturen und biochemischen Vorläufer für die interzelluläre Permeabilitätsregulation anwesend sind.

Die Neugeborenniere ist einer Wasserbelastung oder einem Wasserentzug viel weniger gewachsen als die Erwachseneniere. Die rasche Ausscheidung einer unphysiologisch großen Wassermenge ist der Neugeborenniere nicht möglich (544, 358, 356, 353, 16, 202), genauso wenig wie eine stärkere Konzentrierung des Urins bei Wasserentzug, trotz der Tatsache, daß die niedrige Glomerulusfiltrationsrate und die niedrige Salzkonzentration die tubuläre Wasserrückresorption begünstigen sollte (354, 327, 728, 60, 218).

Der Reifegrad des Regulationssystems des Wasserhaushaltes scheint bei den einzelnen Spezies verschieden zu sein. Sehr unreif ist es bei der neugeborenen Ratte, auch der Hund ist recht unreif in dieser Beziehung; neugeborene Meerschweinchen sind dagegen als Nestflüchter wesentlich reifer, während der menschliche Säugling eine Mittelstellung einnimmt (16, 21, 202, 544).

Beim menschlichen Neugeborenen soll eine Flüssigkeitsgabe oral oder intravenös verabreicht keine Diurese hervorrufen, wenn sie noch unter drei Tage alt sind, dagegen sollen ein Monat alte Säuglinge Wasser genauso schnell ausscheiden wie Erwachsene (21). Nach den Untersuchungen von Barnett et al. (60) und Calcagno et al. (145) produzierten frühreife Säuglinge von 5-8 Tagen einen genauso verdünnten Urin wie Erwachsene, wenn sie eine relativ gleich große Wasserbelastung erhielten. Daly et al. (181) wiesen darauf hin, daß ein verdünnter Urin beim Menschen schon vor der Geburt ausgeschieden wird. Auch bei neugeborenen Tieren wurde die Produktion eines hypotonen

Urins gefunden (354). Summa summarum scheinen sich Säuglinge und neugeborene Tiere von Erwachsenen dadurch zu unterscheiden, daß sie auf eine Flüssigkeitszufuhr mit der Ausscheidung kleinerer Mengen eines gleich verdünnten Urins antworten (202). Nach anderen Autoren scheiden gesunde Säuglinge einen sehr verdünnten Urin aus, sobald die hydropenische Periode nach der Geburt vorüber ist (545, 765, 352).

d) Angriffspunkt des Adiuretins

Poullsson (629) erkannte schon 1930, daß die Wirkung des antidiuretischen Hormons auf einer verstärkten Wasserrückresorption im Tubulussystem beruht. Heute herrscht allgemeine Übereinstimmung, daß der Angriffspunkt des ADH in die distalen Tubuli und den Anfang der Sammelgefäße zu lokalisieren ist (838, 79, 137). Darmady (182) untersuchte mittels Autoradiographie die Lokalisation von J^{131} Pitressin und fand dabei übereinstimmend mit obigen Autoren die stärkste Radioaktivität in den distalen Tubuli contorti und den ersten zwei Dritteln der Sammelgefäße. Man nimmt allgemein an, daß die distalen Tubuli contorti und der Anfang der Sammelgefäße in Gegenwart von ADH relativ wasserdurchlässig werden, wodurch es zu einer gesteigerten Rückresorption von Wasser und der Ausscheidung eines konzentrierten Urins kommt. Umgekehrt sind die distalen Tubuli und Sammelgefäße bei Abwesenheit von ADH wasserundurchlässig, und es folgt eine Wasserdiurese (79, 607, 781, 661, 768).

Verney und Starling (796) fanden bei der Durchströmung einer isolierten Hundeniere eine ähnliche Diurese wie bei Diabetes insipidus.

Die Glomerulusfiltration wird von dem antidiuretischen Hormon nicht beeinflusst, wie vielfache Untersuchungen ergaben (768).

Schon die Starling'sche Schule erkannte, daß die Wirkung des ADH auf die Niere auf humoralem Wege unter Umgehung des Nervensystems erfolgt (738). Die denervierte Niere reagierte genauso auf Vasopressin wie die innervierte Niere (468, 680).

Die ADH-Wirkung auf die Wasserrückresorption findet innerhalb gewisser osmotischer Grenzen statt (756). Bei längerem Durst zeigt exogen zugeführtes antidiuretisches Hormon keine weitere Steigerung der Antidiurese (635, 196, 123). Bei Infusionen von physiologischer Kochsalzlösung verliert ADH ebenfalls seinen wasserretinierenden Effekt, soll aber die Natriumausscheidung steigern (381, 382). Baisset et al. (40) zeigten, daß die Überlebenszeit von Ratten

und Hunden, die täglich mit großen Mengen Kochsalz gefüttert wurden, durch die tägliche Injektion von HHL-Extrakt verlängert wurde. HHL-Extrakt hielt den Blutnatriumspiegel ungefähr normal und vermehrte die Ausscheidung von NaCl im Urin. Auch bei Amphibien sah man keinen Vasopressin- bzw. Oxytocineffekt mehr nach hohen Salzgaben. Schon bei Konzentrationen von 0.7% NaCl kam die wassereinsparende Wirkung von exogen zugeführtem Hormon nicht mehr zur Geltung (113, 683). Eine Einschränkung der Diurese durch ADH ist auch gar nicht zu erwarten, wenn die Niere bereits einen Urin mit maximalem osmotischen Druck produziert (565). Bei Salzbelastung und Exsikkation steht das Tubulussystem bereits maximal unter dem Einfluß des endogenen ADH, so daß zusätzliche exogene ADH-Zuführung keine Steigerung der Antidiurese bewirken kann. Auf einen dauernd hohen endogenen ADH-Spiegel sind wahrscheinlich auch die Befunde von Burn (142) zurückzuführen, daß Gerbillus, ein ägyptisches Wüstensäugetier, selbst im hydratisierten Zustand nicht auf Vasopressin anspricht.

Das tubuläre Ansprechen auf Vasopressin und die vasopressorische Aktivität kann durch manche Faktoren beeinflusst werden. So soll das tubuläre Ansprechen auf ADH vorübergehend durch Pyrogene beeinflusst werden (116). DOCA oder Cortison-Behandlung soll es vermindern (576, 634, 721, 755). Auch einige Krankheiten können das tubuläre Ansprechen auf ADH beeinflussen, wie chronische Nierenleiden (829), nephrogener Diabetes insipidus (147, 254, 512, 552, 576, 827, 834), Nephritis mit Wasserverlust (183, 231, 583, 673), Kaliumverarmung (648, 652, 415) oder schwere Hyperthyreose (828). Weiterhin wurde der Einfluß diätetischer Aspekte (566, 96, 238), Läsionen der Sammelgefäße der Niere (606, 415) und Hydratation der Körpergewebe, besonders der Nierentubuli (237) diskutiert. Die oralen Antidiabetika Carbutamid und Tolbutamid sollen bei normalen Ratten die antidiuretische Wirkung von Pitressin neutralisieren und die Diurese nach ausreichender Flüssigkeitsgabe steigern.

e) Adiuretinmenge und Antidiurese

Theobald (763) wies 1934 als erster nach, daß beim Menschen 5-10 mE ADH intravenös verabreicht die Diurese nach Wasserbelastung wieder auf den Ausgangspunkt senken. Selbst wenn ADH sich nur auf das Plasma verteilen würde, genügen also weniger als 2-4 mE pro ml Plasma, um eine Diuresehemmung hervorzurufen. Lewis (517) fand beim Menschen bei einer Pitressininfusion von 0.1 mE/min einen antidiuretischen Effekt, während Barclay und

Cooke (50) schon bei einer Infusion von 0,002 - 0,08 mE/min eine Diuresehemmung sahen. Lawson (498) erzeugte beim gewässerten Hund eine maximale Antidiurese mit einer Dauerinfusion von 16 mE/Std.

Nach Verney (723) kommen bei 1 mE Vasopressin beim Menschen maximal 60 Moleküle auf jede Tubuluszelle, wenn man die Gesamtzahl der Tubuluszellen mit 20 Milliarden annimmt ($1 \text{ mE} = 0.5 \times 10^{-6} \text{ g} = 2 \times 10^{-9} \text{ g}$ reine Substanz = 12×10^{11} Moleküle).

f) Mechanismus der Adiuretinwirkung

Es herrscht Übereinstimmung, daß die ADH-Wirkung auf einer Änderung der Zellpermeabilität der Tubulusepithelien beruht. Dies steht in Analogie zu den Versuchsergebnissen an Amphibien: Brunn (126) stellte 1921 eine Zunahme des Körpergewichtes bei Amphibien fest nach HHL-Extrakt-Injektion, wenn die Tiere im Wasser gehalten wurden. Diese Gewichtszunahme beruhte auf einer gesteigerten Wasseraufnahme durch die Haut und einer Hemmung der renalen Ausscheidung. Diese Reaktion ist als "Brunnsche Reaktion" bekannt und soll durch die Oxytocinfraktion des HHL bedingt sein, da die Amphibien gegen Vasopressin viel unempfindlicher sind (111, 513, 351, 246, 603, 690). Zahlreiche Untersuchungen an Amphibien, besonders an isolierten Amphibienharnblasen, führten später zur Aufstellung der Porentheorie, die besagt, daß HHL-Extrakt durch Vergrößerung der Poren einen gesteigerten Wasserdurchfluß bewirkt (414, 684, 472, 271, 686, 689, 690, 73, 74, 75, 785, 26).

Nach den Untersuchungen von Ginetsinski et al. (287, 288, 289) an Ratten stimuliert ADH die Zellen der Sammelgefäßchen in den Nieren, deren Sekret Hyaluronidase enthält. Das sezernierte Enzym soll schnell die Hyaluronsäurekomplexe im interzellulären Zement der Kanälchen und der Basalmembranen der Tubuli depolymerisieren, was die trennenden Strukturen des interstitiellen Gewebes für Wasser durchlässig macht, wonach der hypotonische Inhalt der Tubuli dem osmotischen Gradienten folgt und Rückresorption erleidet. Ivanova (429) zeigte, daß die Hyaluronidaseaktivität des Urins bei Mensch und Hund in einer charakteristischen Kurve mit dem Anstieg der Diurese abnimmt. Experimente zeigten weiter, daß diese Beziehung zwischen Hyaluronidase und Diurese nicht mit Verdünnung, Salzeffekt oder Wechsel im Urinvolumen erklärt werden kann, sondern daß dies abhängig ist von unterschiedlich starker Hyaluronidasefreisetzung durch Nierengewebelemente, die mit der Änderung der Urinausscheidung assoziiert sind. Der Urin zeigte hohe Hyaluronidaseaktivität, wenn das Blut eine hohe ADH-Konzentration aufwies und wenn die di-

stale Rückresorption von Wasser groß war und umgekehrt. Berlyne (80) lehnte die Hyaluronidasetheorie ab.

Nach Fang (255) und Rasmussen (645) bewirkt ADH durch Aufspaltung von Disulfidbrücken zwischen den Eiweißmolekülen der Tubuluszellen eine Auflockerung der Strukturen. Dabei wird wahrscheinlich eine Kovalenzbindung zwischen ADH und seinem Rezeptor gebildet. Die so gebildete Disulfidbrücke ist das Resultat einer Sulfhydryl-Disulfidaustauschreaktion. Schwartz et al. (706) zeigten in Versuchen mit Tritium-markiertem Argininvasopressin, daß nicht nur die Fixierung von Vasopressin an seinen Rezeptor, sondern auch seine physiologische Wirkung von der Gegenwart einer zugänglichen SH-Gruppe und der Bildung einer Hormon-Rezeptor-Disulfidbindung abhängt. Wahrscheinlich sind beide Prozesse, Hyaluronidasefreisetzung und Sulfhydryl-Disulfidaustausch, miteinander verbunden.

12) Hypophysenhinterlappenhormone und Elektrolytausscheidung

Bis heute wurde keine Übereinstimmung erzielt, ob die HHLH den Salzhaushalt beeinflussen oder nicht. Die angestellten Untersuchungen erbrachten widersprechende Ergebnisse.

Starling und Verney (738) fanden 1925 bei Durchströmung einer isolierten Hundeniere bei Zusatz von HHL-Extrakt einen absoluten Anstieg der Chloridausscheidung. Eine chloruretische und natriuretische Wirkung von Pituitrin wurde auch von anderen Autoren beschrieben (719, 814, 665, 681). Sowohl die oxytocische wie die antidiuretische Fraktion des Hypophysenhinterlappens steigerten den aktiven Natriumtransport durch die isolierte Krötenblase.

Baisset et al. (41, 42) berichteten eine bessere Anpassung des Hundes an Salzbelastung bei Gaben von HHL-Extrakt. Die Natriumelimination wurde dadurch vermehrt und der Durst herabgesetzt. Nach Jacobson und Kellogg (430) bewirkte Pituitrin bei Ratten, die isotonische Kochsalzlösung erhielten, eine Chlorurese. Bourguet und Debauche (110) fanden dagegen bei Kaninchen, denen physiologische Kochsalzlösung injiziert wurde, eine verminderte Chloridausscheidung nach Pituitringabe.

Grollman und Woods (309) fanden, daß HHL-Extrakt seine chloruretische Wirkung verliert, wenn es oxydiert wird, während es seine antidiuretische Wirkung beibehält.

Große Meinungsverschiedenheit herrscht bezüglich der Frage, welcher Komponente des HHL die Wirkung auf den Salzhaushalt zukommt. Nach vielen Untersuchungen soll Vasopressin während der Wasserdiurese die Natrium-, Kalium- und Chlorausscheidung fördern (1, 33, 120, 121, 711), eine Feststellung, die auch kürzlich von Selkurt (709) in seiner Übersicht getroffen wurde. Auch die Lehrbuchmeinung teilt dem Vasopressin eine natriuretische und chloruretische Wirkung zu (579, 489). Nach den Versuchen von Ralli et al. (639) stieg die Chlorausscheidung parallel mit der Pitressindosis an. Ali (20) berichtete, daß Argininvasopressin beim Hunde während der Wasserdiurese nur die Natriumausscheidung erhöhte, während Lysinvasopressin die Natrium- und Kaliumausscheidung erhöhte. Dlouha (212) stellte bei infantilen Ratten einen natriuretischen Effekt von Vasopressin erst ab der 4. Lebenswoche fest; die Natriurese hing dann vom Grade der vorausgegangenen Hydratation ab. Dagegen war der kaliuretische Effekt von Vasopressin bei jüngeren Tieren größer als bei älteren. Herken et al. (382) fanden bei Infusion physiologischer Kochsalzlösung einen größeren natriuretischen Effekt von Vasopressin als bei Wassergabe. Leaf et al. (503) kamen auf Grund ihrer Untersuchungen am Menschen zu dem Schluß, daß die Vasopressinwirkung auf die Elektrolytausscheidung augenscheinlich eine Funktion der Wasserretention ist. Ein Elektrolytverlust durch Vasopressin konnte nämlich durch gleichzeitige Wassergabe verhindert werden. Davis et al. (184) bestätigten diese Befunde beim Hund.

Besonders ausgeprägt soll der salidiuretische Effekt des Vasopressins bei Zufuhr hypertotonischer Salzlösungen oder im Durstzustand sein, außerdem soll Vasopressin unter diesen Bedingungen diuretisch wirken (383, 129, 794).

Auf der anderen Seite fand Smith (730) keinen konstanten salidiuretischen Effekt bei Vasopressininjektion. Dicker und Heller (201), Chalmers et al. (153) und Thorn (769) sahen bei antidiuretischen Dosen von Vasopressin keinen Einfluß auf die Elektrolytausscheidung. Thompson (766) konnte keine konsequenten Veränderungen in der Elektrolytausscheidung im Urin finden, weder bei Gaben von Vasopressin noch bei Gaben von Oxytocin noch bei einer Verabreichung einer Mischung von beiden, gleichgültig ob der Urinfluß hoch oder niedrig war. Auch Rodeck (661) statuierte, daß Vasopressin weder die Menge noch die Zusammensetzung der pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Harnfixa ändert; nur die Wassermenge, in der diese Stoffe gelöst sind, ändert sich. Frey et al. (259) fanden sogar einen Abfall der absoluten Natrium-, Kalium- und Chlorausscheidung im Urin nach Vasopressininjektion, obwohl die Konzentration dieser Salze im Urin anstieg.

Kuschinsky und Bundschuh (490) stellten 1939 bei Oxytocin eine salzausscheidungs-fördernde Wirkung fest, die später auch von anderen Autoren berichtet wurde (257, 201). Somit soll auch Oxytocin mit der Regulation der Nierenfunktion und insbesondere der Kontrolle der Elektrolytausscheidung zu tun haben. Besonders ausgeprägt sollte die salidiuretische Wirkung des Oxytocins bei niedrigem Urinfluß sein (417, 120). Nach Brooks und Pickford (121) blockiert Hydratation die salzausscheidende Wirkung von Oxytocin. Frey et al. (259) konnten im Zustand der Wasserdiurese keine salidiuretische Wirkung von Oxytocin feststellen. Brunner et al. (128) fanden bei gesunden männlichen Versuchspersonen nach subcutaner Injektion von Oxytocin in Dosen von 25-100 mE/kg Körpergewicht eine Herabsetzung der Natrium-, Chlor- und Kaliumausscheidung.

Heute sucht sich die Anschauung durchzusetzen, daß die HHLH überhaupt keinen Einfluß auf die Salzausscheidung haben. Als Beweis wird angeführt, daß bei Diabetes insipidus keine ausgesprochenen Veränderungen im Elektrolytstoffwechsel eintreten (230, 359, 469). Martin und Whit (558) konnten zeigen, daß hypophysektomierte Tiere bei Salzbelastung die gleiche Salz-exkretionsrate aufweisen wie normale Tiere. Auch Rodeck (661) fand bei Kochsalzbelastung von Diabetes insipidus-Kindern, gleichgültig ob behandelt oder unbehandelt, eine ausgeglichene Natrium-Chlorid-Bilanz.

13) Hypothalamo-hypophysäres System und Nebennierenrinde

Nach zahlreichen Untersuchungen sollen mannigfaltige Beziehungen zwischen den Nebennierenrindenhormonen und den Hypophysenhinterlappenhormonen, besonders dem antidiuretischen Hormon, bestehen.

Chauvet und Acher (161) fanden bei Argininvasopressininjektion einen Abfall des Ascorbinsäuregehaltes in den Nebennierenrinden und schlossen daraus, daß Vasopressin die Corticotropinsekretion stimuliert. Bernard-Weil et al. (81) sahen einen Anstieg der 11-Oxycorticoidausscheidung im Urin nach intravenöser Infusion von HHL-Extrakten. Sobel et al. (733) diskutierten die Rolle des Vasopressins als humoraler Mittler in der hypothalamischen Aktivierung der ACTH-Freisetzung im Hypophysenvorderlappen. Auch de Wied (832, 833) sah in der antidiuretischen Fraktion der HHL-Extraktion den Hauptcorticotropinfreisetzer. McCann und Brobeck (546) fanden wohl eine Stimulierung der ACTH-Abgabe durch Pitressin, reines Argininvasopressin hatte dagegen

keine hypophyseotrope Wirkung, was auch von Guillemin (314) bestätigt wurde. Nicholls und Guillemin (593) konnten bei Hunden keine Korrelation zwischen ACTH- und ADH-Ausschüttung beobachten. Zu gleichen Ergebnissen kamen Schapiro, Marmorston und Sobel (694).

Nach neueren Untersuchungen ist die neurohumorale Substanz hypothalamischen Ursprungs, die die Abgabe von ACTH stimulieren soll, nicht identisch mit Vasopressin und Oxytocin, aber wahrscheinlich nahe verwandt mit den HHLH (276, 677, 846, 314). Aus Neurohypophyse und Hypothalamus wurden Extrakte hergestellt, die die ACTH-Ausschüttung stimulierten. Die fragliche Substanz hatte Peptidcharakter und stand chemisch den HHLH nahe (316, 317, 344, 674, 693). Nach McCann und Haberland (547) und de Garilhe et al. (272) besaß aber auch reines Vasopressin geringe corticotropinstimulierende Wirkung.

Nach zahlreichen Beobachtungen hemmen Cortison, Cortisol und Prednisolon die Sekretion bzw. Freisetzung von antidiuretischem Hormon. Da diese Steroide die ADH-Ausschüttung durch Nikotin nicht zustandekommen lassen, ist in erster Linie an eine Ausschüttungshemmung zu denken, Es ist aber durchaus denkbar, daß obige Steroide beide Mechanismen, Produktion und Ausschüttung von ADH, hemmen (276, 479, 210, 211, 311, 465, 190). Cortexon und wahrscheinlich auch Aldosteron besitzen dagegen diesen hemmenden Effekt auf die ADH-Freisetzung nicht (211, 311).

Es erscheint jedoch zweifelhaft, daß dies der einzige Mechanismus ist, durch den die Rindenhormone die Diurese fördern. Die Nebennierenrindenhormone sollen auch einen tubulären Angriffspunkt haben und bei hohen Dosen von Cortison und Cortisol soll sich ein funktioneller Diabetes insipidus entwickeln (311, 636).

Nach den Untersuchungen von Kovacs et al. (480, 482, 483, 484) beeinflusste Cortison bei hydrierten Ratten weder die durch Nikotin noch die durch ein HHL-Extrakt bewirkte Diuresehemmung. Sie beobachteten aber degenerative Erscheinungen in den Ganglienzellen des Hypothalamus nach Cortisongaben und NNR-Hyperfunktion. Guggenheim (313) konnte den Verlauf der diuretischen Reaktion bei hydrierten Ratten weder mit Cortison noch mit DOCA oder ACTH beeinflussen. Bei Injektion isotonischer Kochsalzlösung soll dagegen Desoxycorticosteron eine Diurese bewirken und auch dem antidiuretischen Effekt von Pituitrin entgegenwirken (110).

Silvette und Britton (719, 720) forderten als erste die Existenz eines Antagonismus zwischen chloruretischer und natriuretischer Wirkung von Pituitrin und

chlorretinierender und natriumretinierender Wirkung von Desoxycorticosteron. Dieser renale Antagonismus zwischen antidiuretischem Hormon und Mineralocorticoiden wurde auch von Gaunt et al. (275, 276) bestätigt. Sartorius (681) zeigte, daß die chloruretische und natriuretische Wirkung von Pituitrin durch gleichzeitige Injektion von Desoxycorticosteron unterdrückt werden konnte. Nach Peters (620) verminderte auch Cortison und Cortisol die natriuretische Wirkung von Vasopressin, während Hydrocortison sie steigerte; in gleicher Weise wurde die chloruretische und kaliuretische Wirkung von Vasopressin beeinflusst. Horster, Kuschinsky und Peters (417) sahen eine vollständige Unterdrückung des diuretischen und saliuretischen Effektes von Oxytocin nach vorheriger Injektion von Prednisolohemisuccinat.

Bei Nebennierenrindeninsuffizienz sollen die Elektrolytstörungen teilweise auf dem Überwiegen der ADH-Wirkung beruhen. Auch im Bezug auf den Wasserhaushalt sollen sich die Mineralocorticoide antagonistisch gegenüber dem ADH verhalten. Baisset et al. (43, 44) teilten dem Desoxycorticosteron eine diuretische Wirkung zu. Nach Gaunt et al. (277) soll Aldosteron genauso stark diuretisch wirken wie Hydrocortison. Dieser Antagonismus zwischen den NNR-Steroiden und dem ADH soll für die Regulation des normalen Salz- und Wasserbestandes im Körper verantwortlich sein (275, 276).

Hilton et al. (398, 399) fanden bei direkter Durchströmung der Nebennieren beim Hund, daß synthetisches Vasopressin die Sekretion von Hydrocortison stimuliert. Oxytocin besaß dagegen diesen Effekt nicht. Sie schlossen daraus, daß Vasopressin eine wichtige Rolle bei der Stressreaktion spielen muß, auch im Hinblick darauf, daß die Nebennierenrindenphosphorylase durch Vasopressin aktiviert wird.

Bei adrenaletomierten Tieren sollen bei Zufuhr von Wasser oder Salz Ödeme auftreten. Der Grund wird in einer Störung des funktionellen Gleichgewichtes zwischen HHL und NNR gesehen (165).

In Übereinstimmung mit den Befunden, daß die NNR-Steroide die Produktion bzw. Freisetzung von Vasopressin hemmen (276, 479, 210), soll der Hypophysenhinterlappen nach Adrenaletomie weniger ADH enthalten (151, 556). Auch im Hypothalamus soll der ADH-Gehalt nach Adrenaletomie vermindert sein (480, 151), im Blut dagegen erhöht sein (89, 559, 574).

Dagegen fanden Ames und van Dyke (24) keine ADH-Vermehrung im Blut nach Adrenaletomie, und Diamond (192) konnte keinen Unterschied im ADH-Gehalt des HHL bei adrenaletomierten Ratten und Kontrolltieren beobachten. Kovacs (482) und Eichner (234) fanden sogar bei adrenaletomierten

Tieren morphologische Veränderungen im Hypothalamus-Hypophysenbereich, die auf eine Überfunktion hinwiesen. Ginsburg (291) statuierte ein verzögertes Verschwinden von ADH aus dem Blut nach Adrenalectomie. Gaunt et al. (276) fanden, daß das adrenalectomierte Tier Argininvasopressin nur halb so schnell inaktiviert wie das intakte Tier. Durch Cortison oder Cortisol konnte diese verzögerte Inaktivierung teilweise verhindert werden.

Shorr (715) fand, daß die Leber nach Adrenalectomie mehr Ferritin abgibt, welches seinerseits die ADH-Sekretion stimuliert und zu verzögerter Wasserausscheidung führt.

Nach anderen Autoren beruht die Diuresehemmung beim nebennierenlosen Tier bei Wasserbelastung auf einer gesteigerten Sensibilisierung der Nierentubuli gegenüber ADH (410, 89, 534), während andererseits ein Anstieg des ADH-Spiegels im Blut gefordert wird, entweder auf Grund einer vermehrten Abgabe oder einer herabgesetzten Inaktivierung (559, 86, 87, 88, 532).

Dagegen fanden Brunner, Kuschinsky und Peters (130) bei adrenalectomierten und hypophysektomierten Ratten eine gleiche Verzögerung der Wasserausscheidung wie bei nur adrenalectomierten Ratten, so daß die Ursache nicht in einem verzögerten Abbau von ADH nach Adrenalectomie oder einem Anstieg des ADH-Blutspiegels liegen kann. Desgleichen fand auch Chester (441) keinen Unterschied in der Wasserausscheidung bei adrenalectomierten und hypophysektomierten Tieren gegenüber nur adrenalectomierten.

Die mannigfaltigen und widersprechenden Ergebnisse weisen darauf hin, daß auf diesem Gebiete noch keine Klarheit herrscht, und es ist heute sehr fraglich, ob ein NNR-HHL-Antagonismus im obigen Sinne tatsächlich existiert.

14) Extratubuläre Effekte von Adiuretin

Die extratubulären Wirkungen des ADH sollen nach allgemeiner Auffassung keine physiologische Bedeutung besitzen. Dies betrifft vor allem die vasopressorische Wirkung von ADH. Bevor die antidiuretische Wirkung des Vasopressins entdeckt war, sah man in der vasopressorischen Komponente die biologische Bedeutung dieses Hormons, worauf auch der irreführende Name "Vasopressin" zurückzuführen ist. Nach van Dyke (225) wird die vasopressorische Wirkung erst in der 100fachen Dosis der antidiuretisch wirksamen Menge nachweisbar, während Stehle (740) die 200fache Dosis brauchte. Buchborn sah schon bei 1/100 - 1/1000 der blutdruckwirksamen Dosen eine Diuresehemmung eintre-

ten (133). Auch bei niederen Vertebraten war die Wirkung von ADH auf den Blutdruck so gering, daß es höchst unwahrscheinlich erscheint, daß ADH notwendig ist zur Aufrechterhaltung eines normalen Gefäßtonus (688).

Ginsburg et al. (293, 294) glaubten, daß die Mengen an Vasopressin, die bei excessiver Blutung angeblich ausgeschüttet werden (beim Entbluten von Ratten wurden bis zu 26 mE/ml Jugularvenenblut gefunden) sicherlich hoch genug sind, um anzunehmen, daß dieses Hormon unter solchen Umständen einen erhaltenden Effekt auf den Blutdruck hat. Heller (361) meinte, daß damit die im Vergleich zu der minimalen zur Antidiurese notwendigen Dosis enormen Hormonmengen, die in der Neurohypophyse in Bereitschaft gehalten werden, erklärt werden können. In diesem Sinne wäre die vasopressorische Komponente des antidiuretischen Hormons als ein Notfallshormon anzusehen, d.h. die pressorische Komponente des antidiuretischen Hormons hätte nur als Notfallsfunktion physiologische Bedeutung.

Gomori et al. (301) fanden, daß Blut von dehydrierten Tieren einen Stoff enthält, der eine Konstriktion der efferenten Nierengefäße beim normalen Tier verursacht. Es ist aber fraglich, ob dieser Stoff mit dem antidiuretischen Hormon identisch ist.

Vasopressin in hohen Dosen verengt die Arteriolen und Kapillaren, wobei die Wirkung direkt die kontraktile Elemente betrifft und durch Sympatholytika nicht aufzuheben ist (346). Die Koronargefäße werden ebenfalls kontrahiert. Nach größeren intravenösen Dosen soll die Koronardurchblutung so weit eingeschränkt werden, daß das Herz insuffizient wird und der Blutdruck absinkt (347). Beim Menschen sollen dadurch tödlich verlaufene Zwischenfälle eingetreten sein (726).

Potter et al. (628) untersuchten am narkotisierten Hund die Dosis-Wirkungsbeziehungen von Vasopressin auf die Vasokonstriktion und den Blutdruck. Shenger (714) stellte eine verschiedene Empfindlichkeit der Froschblutgefäße auf Vasopressin fest. Subkutane Injektionen von 14-30 mE Pituitrin bewirkten keine Änderungen in den Blutgefäßen der Harnblase oder der Extremitäten. Dagegen kam es aber zu einer ausgesprochenen Konstriktion der Nierenkapillaren, die bis zu Minuten dauerte. Die Kapillaren der Nierenarterien erwiesen sich auch als viel empfindlicher auf Vasopressin als die der Pfortader.

Wie oben schon angedeutet, soll Vasopressin bei Stress die Abgabe von Corticotropin stimulieren (546, 575); es liegen aber zahlreiche gegenteilige Untersuchungsergebnisse vor (678, 315, 754). Smelik und de Wied (727) fanden bei Pitressininjektion wohl eine Stimulierung der ACTH-Abgabe, vermochten

aber nicht auszuschließen, ob nicht eine Verunreinigung der benutzten Pitressinzubereitungen für diese Wirkung verantwortlich war.

McCann und Taleisnik (548) fanden, daß Vasopressin, aber nicht Oxytocin, den Ascorbinsäuregehalt der Ovarien reifer und unreifer Ratten, die mit Gonadotropin vorbehandelt waren, erschöpfte. Bei reifen Ratten war die Wirkung stärker. Der Angriffspunkt des Vasopressins lag dabei direkt am Ovar, wie retrograde Injektion in die Ovarialvene zeigte.

Del Vecchio (786) fanden nach Vasopressingabe eine vermehrte Ausschüttung somatotropen Hormons; Oxytocin war unwirksam.

Oxytocin, weniger deutlich Vasopressin, erhöhten den Blutzucker (337). Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht geklärt. La Barre (61) vermutete eine Freisetzung von Adrenalin durch die Hypophysenhinterlappenhormone, während Geiling, Britton und Calvary (280) an eine primäre Wirkung auf das Leberglykogen oder einen echten Insulinantagonismus glaubten. Umgekehrt fanden Lero und Mickovic (508) keinen Einfluß von Oxytocin auf die Glykämie, während Vasopressin die Glykämie vermehrte.

Yampolsky (843) beobachtete einen Effekt von HHL-Extrakt auf die Magendrüsen, nämlich Reduktion des Saftvolumens und der Proteaseaktivität, Steigerung der Lipaseaktivität, Abnahme der freien und Ansteigen der gebundenen Salzsäure bei konstant bleibender Gesamtazidität, Ansteigen der Dichte und des trockenen Rückstandes. Gosh (283) fand eine Hemmung der Säuresekretion nach Vasopressingabe.

Friedmann et al. (265) fanden bei intravenöser Pitressininfusion in Ratten eine Verschiebung von Natrium und Wasser aus der extrazellulären Flüssigkeit in die Zelle, während beim Setzen eines artefiziellen Diabetes insipidus das extrazelluläre Natrium und Flüssigkeitsvolumen anstieg. Auch Lichtwitz et al. (521) beschrieben eine Zunahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens bei einem Diabetes insipidus-Kranken und bei Hunden mit Diabetes insipidus. Bansi (46) beobachtete bei Diabetes insipidus-Patienten nach Verabreichung von HHL häufig einen Gewichtsanstieg als Ausdruck einer mitunter nicht unbeträchtlichen Einlagerung von Wasser in die Zellen. Beim Nachlassen der Hormonwirkung erfolgte zunächst eine Abgabe des retinierten Wassers, erst dann trat erneutes Durstgefühl auf. Wahrscheinlich betrifft die Wirkung des ADH dabei primär nur die Niere und das retinierte Wasser wird dann sekundär den Zellen zur Verfügung gestellt.

Die Wirkung von Vasopressin auf den Darm variierte von Tier zu Tier. Sie

soll auch abhängig sein vom jeweiligen Zustand des Darmes. Beim Menschen werden in der Regel Tonus und Peristaltik erhöht. Die Wirkung betrifft vorwiegend den Dickdarm (579).

Wooley (843) fand, daß die Peptidhormone des Hypophysenhinterlappens eine starke Streptogeninwirkung besitzen. Streptogenin ist ein Wachstumsfaktor, der für die Entwicklung gewisser Bakterien notwendig ist. Beim Streptogenin handelt es sich um ein Polypeptid, das reichlich in Proteinhydrolysaten vorkommt. Streptogenin stimuliert aber auch das Wachstum höherer Tiere (Maus und Ratte), und es scheint, daß die Tiere zusätzlich zu den essentiellen Aminosäuren noch diesen Faktor brauchen.

Bengtsson (71) gab zehn Kaninchen 2-8 E Vasopressin am 21. und 22. Schwangerschaftstag. In sieben Fällen ereigneten sich dabei hämorrhagische Läsionen der Placenta. Die Blutung fand innerhalb der Placenta statt, was vermuten ließ, daß es sich um einen Effekt an der Placenta und nicht am Myometrium handelte.

Borzelleca und Manthei (108) beobachteten nach Vasopressininjektion eine Verlängerung der Dauer des Pentobarbitalschlafes genau so wie nach Wassergabe. Beide Prozeduren zusammen hatten eine additive Wirkung.

Hiroshige (405) fand einen Einfluß von intraabdomineller Injektion von Pitressin und Pitocin auf den Desoxyribonucleinsäure- und Ribonucleinsäurespiegel in Leber, Niere und Testikel. Pitressin und Pitocin hatten dabei einen verschiedenen Einfluß.

Hypophysenhinterlappenextrakt zeigte eine radioprotektive Wirkung bei Mäusen. Unbehandelte normale Mäuse, die mit 75 r bestrahlt worden waren, starben innerhalb von 15 Tagen. Von den Ratten, die HHL-Extrakt injiziert bekamen, lebten 70% länger als 30 Tage. Ratten, die nur die oxytocische Fraktion injiziert bekamen, überlebten in 60% die letale Bestrahlungsdosis (386). Im Einklang damit stehen die Untersuchungen von Kent et al. (458), die beobachteten, daß Hypophysektomie bei Ratten die Überlebenszeit nach Röntgenganzbestrahlung herabsetzte. Während normalerweise die Quote der überlebenden Tiere 80% betrug, lag sie bei hypophysektomierten Ratten niedriger. Hypophysektomierte Ratten vertrugen durchschnittlich 157 r weniger.

Küchel et al. (486, 487) stellten Untersuchungen am sogenannten "humoral isolierten Perfusionskreis" an. Sie isolierten die linke Niere bei der Katze vom übrigen Kreislauf und unterbanden die Gefäße unter möglicher Schonung der Innervation. Sie durchströmten dann die linke Niere mit Pituitrin und be-

obachteten den Effekt an der rechten Niere. Dabei stellten sie eine reflektorische Änderung der Diurese der rechten Niere im Sinne einer diuretischen Reaktion fest, die durch Procaingabe an die linke Niere unterdrückt werden konnte, was für einen direkten Angriff des Pituitrins an den Interorezeptoren sprach. Die gesteigerte Diurese war durch eine Steigerung der Glomerulusfiltration ohne Änderung in der tubulären Rückresorption verursacht. Der Blutdruck ging parallel mit der gesteigerten Diurese. Diese paradoxe Reaktion von Pituitrin, die auch von Raskova (643) erwähnt wurde, sollte auf einem direkten Angriff des Pituitrins an den Angiorezeptoren beruhen. Die Verringerung der Abfließgeschwindigkeit aus dem Perfusionskreis sprach für Vasokonstriktion. Dadurch wird wahrscheinlich der Reflexbogen in den Angiorezeptoren der Niere eröffnet und es erfolgt eine Umschaltung im Nervensystem. Die Effektorreaktion ist eine allgemeine hypertonische Reaktion und eine Veränderung der Diurese. Als Mechanismus der glomerulären Filtrationserhöhung kommt vielleicht ein nervaler Eingriff in die Glomerulusfunktionen oder eine Filtrationsdruckerhöhung in Frage.

15) Beziehungen zwischen Adiuretin und Oxytocin

Wie Oxytocin schwache antidiuretische Wirkung zeigt, zeigt auch Vasopressin schwache oxytocische Wirkung (284). Zahlreiche Autoren (225, 318, 475, 808) fanden auch die antidiuretische Wirkung bei Verwendung von synthetischem Oxytocin. Damit ist die Auffassung, daß es sich dabei um eine Verunreinigung des Oxytocins mit Vasopressin handele, hinfällig. Nach den Untersuchungen von Vorherr und Friedberg (808) wirkt synthetisches Oxytocin aber 800 mal schwächer antidiuretisch als Vasopressin. Thomson (766) fand bei Oxytocindosen von 200-300 mE beim Menschen einen signifikanten antidiuretischen Effekt.

Andererseits soll Oxytocin eine diuretische Wirkung haben. Schon vor 2 Jahrzehnten wurde von Kuschinsky und Bundschuh (490) und später von Fraser (257) dem Oxytocin eine diuretische Wirkung zugeteilt. Auch spätere Untersucher (201, 129, 417) fanden eine diuretische Wirkung von Oxytocin bei gewässerten Ratten. Diese Ergebnisse führten zur Annahme eines Vasopressin-Oxytocin-antagonismus.

Brunner et al. (128) fanden die diuretische Wirkung des Oxytocins besonders ausgeprägt bei durstenden Ratten. Auch nach oraler Gabe großer Mengen physiologischer Kochsalzlösung (60 ml/kg) hatte Oxytocin einen diuretischen Ef-

fekt. Dabei war die diuretische Wirkung des Oxytocins in einem Dosisbereich von 8-250 mE pro Ratte linear vom Logarithmus der Dosis abhängig. Gleichzeitige Injektion der 2-4fachen Dosis Oxytocin hemmte die anti-diuretische Wirkung des Vasopressins fast ganz. Brunner et al. (129) zogen aus der deutlichen Hemmung der anti-diuretischen Wirkung von Vasopressin durch kleine und physiologische Mengen Oxytocin den Schluß, daß wahrscheinlich bei allen Vasopressinbestimmungen im Blut und im Harn anhand der anti-diuretischen Wirkung die tatsächlich vorhandene um mehr als eine Zehnerpotenz zu niedrig geschätzt wird. Herken und Mitarbeiter (382) bestätigten im wesentlichen diese Befunde. Auch Brooks und Pickford (121) fanden eine Hemmung der anti-diuretischen Wirkung von Vasopressin bei gleichzeitiger Oxytocingabe. Nach Ali (20) vermehrt Oxytocin die Glomerulusfiltration und den renalen Plasmafluß. Antagonistisch dazu soll sich Vasopressin verhalten, wobei Argininvasopressin 5-6 mal die Oxytocinwirkung übertrifft. Diese Befunde werden von Brunner et al. (127) abgelehnt.

Brooks und Pickford (120) berichteten, daß hochgereinigtes Oxytocin die Diodon-Clearance um 75-100% vermehrte, während die Kreatinin-Clearance nicht verändert wurde. Das Ansteigen der Diodon-Clearance wurde durch gleichzeitige Injektion von hochgereinigtem Argininvasopressin verhindert. Dies steht im Gegensatz zu Brunner et al. (128), wo sich die Vasopressinwirkung nicht gegen die Oxytocinwirkung durchsetzen soll.

Andererseits wird ein Vasopressin-Oxytocinantagonismus von Vorherr und Friedberg (808) abgelehnt. Ein Vasopressin-Oxytocinantagonismus konnte weder bei kombinierter Applikation von Oxytocin und Vasopressin noch bei Vorinjektion von Oxytocin und anschließender Vasopressininjektion festgestellt werden. Im Gegenteil, eine kombinierte Injektion von Oxytocin und Vasopressin hatte einen additiven Hemmeffekt auf die Diurese der Ratte.

Auch Brunner et al. (128) konnten beim Menschen bei subcutaner Injektion von 25, 50 und 100 mE/kg Körpergewicht Oxytocin keinen diuretischen Effekt feststellen. Dieses Ausbleiben der diuretischen Wirkung von Oxytocin suchten sie folgendermaßen zu erklären: 1) Vielleicht sei die diuretische Wirkung von Oxytocin beim Menschen nur an der Grunddiurese des Durstzustandes nachweisbar, der von den Versuchspersonen im Gegensatz zu etwa gleich lang durstenden Ratten offensichtlich nicht erreicht war; 2) es mag möglich sein, daß Oxytocin bei der Ratte, nicht aber beim normalen Menschen diuretisch wirkt, was auf wesentlichen Unterschieden im Harnbereitungsmechanismus beider Spezies beruhen könnte und nicht ausschließt, daß Oxytocin auch beim Menschen bei gewissen Krankheitszuständen eine diuretische Wirkung besitzt.

Berde und Cerletti (76) beschrieben einen bivalenten Effekt von synthetischem Oxytocin auf die Diurese. Oxytocin soll einmal antidiuretisch wirken, indem es die Zeitspanne zwischen der peroralen Verabreichung des Wasserstoßes und dem Zeitpunkt der maximalen Diurese verlängert; zum andern soll es diuretisch wirken, da die gesamte ausgeschiedene Urinmenge während der Versuchszeit erhöht gefunden wurde.

Dagegen möchte van Dyke et al. (225) den diuretischen Effekt des Oxytocins in einer rascheren Erholung und Reaktion des Organismus auf die vorherige anti-diuretische Phase sehen.

Frey et al. (259) sahen beim Menschen bei intravenöser Infusion von Oxytocin während der Wasserdurese keinen Effekt auf die Diurese. Wurde aber die Oxytocininfusion gleich oder bis 15 Minuten später von einer Vasopressininfusion gefolgt, so kam es zu einer teilweise oder nahezu vollständigen Aufhebung der Vasopressinwirkung. Eine kompetitive Hemmung am Tubulusapparat wurde als wahrscheinlichste Erklärung für diese Beobachtungen angesehen.

Andererseits soll vom Hypophysenhinterlappen immer mehr, und zwar 4-100mal mehr Oxytocin als Vasopressin in die Blutbahn abgegeben werden (336, 5). Damit ist die im Durstzustand infolge Ausschüttung von HHLH eintretende Diuresehemmung (303) schwer mit der geforderten diuretischen und durch Vasopressin nicht beeinflussbaren Wirkung von Oxytocin in Einklang zu bringen.

Schließlich soll Vasopressin auch in bestimmten Dosenverhältnissen die blutzuckersteigernde Wirkung von Oxytocin hemmen (346).

16) Pathologie des Adiuretins

a) Zentraler Diabetes insipidus

Der bekannteste pathologische Zustand, der mit dem antidiuretischen Hormon verknüpft ist, ist der Diabetes insipidus. Dieser Zusammenhang wurde schon 1919 von Oehme (602) erkannt. Es scheint, daß verschiedene Grade eines Diabetes insipidus beim Menschen bestehen können (529, 764). Beim gemeinen Diabetes insipidus liegt ein Mangel oder Fehlen von antidiuretischem Hormon vor. Der Patient befindet sich im Zustand der permanenten Wasserdurese (661). Die pathologisch-anatomischen Veränderungen beim Diabetes insipidus wurden von Zanchi (846) untersucht und beschrieben. Die wesentlichen Veränderungen dabei sind die Destruktion oder Dysfunktion der hypothalamoneurohypophysären Neuronen (724, 641). Ein Diabetes insipidus kann experi-

mentell durch Läsionen im Hypothalamus, Durchtrennung des Tractus supra-optico-hypophyseus und Entfernung des Hypophysenhinterlappens erzielt werden (251, 642). Bei Herausnahme der ganzen Hypophyse soll dagegen das Harnvolumen fast normal bleiben (831). Beim totalhypophysektomierten Hund trat erst nach Zufuhr von Wachstumshormon ein Diabetes insipidus auf. Leaf et al. (505) vertraten die Auffassung, die auch von anderen Autoren (423, 528) unterstützt wurde, daß der Abfall der Urinausscheidung bei einem Diabetes insipidus, der in dem Augenblick eintritt, wo eine Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens zur Insuffizienz des Hypophysenhinterlappens hinzukommt, auf einer verminderten Flüssigkeitsaufnahme infolge des Fehlens der Hypophysenvorderlappenhormone beruht. Hermann (384) teilte zwei Fälle von Knaben mit Diabetes insipidus mit, bei denen sich langsam eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz entwickelte. Durch den Ausfall der Prähypophyse wurde der Diabetes insipidus in dem einen Fall aufgehoben, in dem anderen Fall stark gebessert. ACTH- und Cortisonbehandlung ließen in beiden Fällen den Diabetes insipidus wieder auftreten. Damit stimmen frühere Behauptungen überein, daß ein intakter Hypophysenvorderlappen bei der Entstehung eines Diabetes insipidus vorhanden sein muß (768).

Hankiss (326) fand eine vermehrte Inaktivierung von Pitressin bei Diabetes insipidus.

Bei Patienten und Versuchstieren mit Diabetes insipidus soll das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen anwachsen (521). Linke und Dowlatabadi (525) glaubten, daß die beim Diabetes insipidus häufig beobachtete Hyperosmolarität die Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge und die erhebliche Zunahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens bedingt.

b) Renaler Diabetes insipidus

Der renale Diabetes insipidus wurde 1942 von Forssman (256) und 1944 von Waring (819) beschrieben. Hier liegt ein mangelndes Ansprechen des Erfolgsorgans, nämlich der distalen Nierentubuli, auf Adiuretin vor. Er soll vorwiegend bei Säuglingen auftreten. Differentialdiagnostisch gibt der ADH-Test gegenüber dem zentralen Diabetes insipidus keinen oder nur einen geringen Anstieg des spezifischen Gewichtes des Urins, während die Urinmenge stärkere Schwankungen zeigt. Eine Erklärung für die mangelnde Proportion konnte bis jetzt nicht gegeben werden (464). Nach Linneweh et al. (526) kommt es beim renalen Diabetes insipidus zu einer ausgesprochenen Natrium- und Chlorerhöhung im Serum; mit der erhöhten Serumosmolarität soll ein entsprechen-

der ADH-Spiegel im Blut einhergehen. Außer dem mangelhaften Ansprechen der Tubuli auf ADH sollen andere Zeichen einer defekten Nierenfunktion fehlen. Heller (358) warnte jedoch vor einer leichtfertigen Diagnosestellung "renal Diabetes insipidus", da das Fehlen einer Nierenanamnese bei Kindern, die später offene Zeichen einer chronischen Glomerulonephritis entwickeln, eine wohlbekannte Begebenheit ist, genauso wie die Tatsache, daß Patienten, die an einer chronischen Nephritis leiden und dem isostenurischen Stadium nahekommen, sich refraktär gegenüber Adiuretin verhalten können.

Weitere Einzelheiten über den Diabetes insipidus können in den Arbeiten von Rodeck (658), Buchborn (136), Graser (306) und Bansi (46) nachgelesen werden.

c) Zentraler Hyperadiuretismus

Das Gegenstück zum Diabetes insipidus stellt die Überfunktion des hypothalamoneurohypophysären Systems dar (658, 159). Charvat und Holecsek (159) konnten mit peroralen Benzodringaben den erhöhten ADH-Spiegel im Blut beseitigen.

d) Adiuretin und Ödementstehung

Die Ödementstehung bei verschiedenen Krankheitszuständen wurde vielfach mit einem erhöhten ADH-Spiegel im Blut in Verbindung gebracht. Zahlreiche Autoren statuierten eine gesteigerte antidiuretische Aktivität im Urin und Plasma bei Patienten mit Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, Nierenleiden und machten dieses Übermaß an endogener antidiuretischer Aktivität für die Wasserretention bei diesen Leiden verantwortlich (699, 404, 185, 213, 217, 637, 638, 751, 247, 640, 532, 654). Gopalan (304) fand auch bei Patienten mit Hungerödemen eine vermehrte Ausscheidung antidiuretischer Substanz im Harn.

Leslie (509) fand, daß bei Ratten, die eine fettreiche und eiweißarme Diät erhielten, antidiuretische Substanzen bereits im Harn auftraten, wenn noch keine anderen Leberfunktionsstörungen nachweisbar waren. Andere Autoren fanden bei dieser Diät ein vermindertes Ansprechen auf Wasserbelastung (193, 203, 365, 713). Heller und Blackmore (364) konnten aber keine Korrelation zwischen Gegenwart oder Intensität fettiger Veränderungen in der Leber und dem Ansprechen auf Wassergabe sehen.

Bei schwerer Leberzirrhose soll antidiuretisches Hormon vermindert in der Leber inaktiviert werden. In vitro zeigte die Inaktivierungsstärke von Lebergewebe eine enge Abhängigkeit von der jeweiligen Schwere der Leberzirrhose.

Diese verminderte Inaktivierung soll mit ein Faktor für die Ascitesentstehung darstellen (439, 554). Müller und Townsend (569) fanden dagegen bei der Prüfung der Inaktivierungsfähigkeit normalen und zirrhotischen Lebergewebes in vitro keine bemerkenswerten Unterschiede.

Die Leber soll ein eigenes antidiuretisch wirksames Prinzip abgeben, das Ferritin (hepatic vasodepressor material = VDM). Diese Substanz soll normal nicht oder kaum in der Blutbahn zu finden sein, dagegen aber bei Krankheiten mit Ödemen und verminderter Wasserausscheidung. Da nach Hypophysenstielerkrankung die Diuresehemmung durch Ferritin ausblieb, wurde gefolgert, daß Ferritin auf dem Umweg über den Hypophysenhinterlappen wirkt(38).

Bei Adipösen und Hypertonikern wurde ebenfalls vermehrte antidiuretische Aktivität im Serum und Urin gefunden (757, 758, 47, 446, 804). Nach Gayer und Jürgen (278) ist diese Substanz aber ihrem chemischen und physikalischen Verhalten gemäß verschieden von den bisher bekannten pressorischen Substanzen.

Zum Bilde des Morbus Leiner gehört in den meisten Fällen ein Ödem, das Ivady und Buyas (428) als Folge der Einwirkung ungenügend abgebauter Proteine auf die Neurohypophyse deuten. Die Vermehrung des antidiuretischen Hormons bei der Leinerschen Krankheit soll aber nicht pathognomonisch sein und noch nicht eine Entstehung der Krankheit durch Überfunktion der Hypophyse beweisen.

Kerpel-Fronius et al. (459) erzielten bei Tieren durch kontinuierliches Verabreichen von HHL-Hormon eine Urämie. Liu (530) erzielte experimentell eine Niereninsuffizienz durch intrarenale arterielle Injektion von HHL-Extrakt.

Viele Autoren fanden dagegen bei Patienten mit Flüssigkeitsretentionen keine Erhöhung des ADH-Spiegels im Blut (506, 704, 700, 619, 841, 227, 742, 743). Dauer und Stärke der antidiuretischen Reaktion nach intravenöser Pitressininjektion und Nikotinapplikation verhielten sich bei normalen Personen und Patienten mit Wasserretentionen gleich (82, 325, 830). Ascites konnte leicht durch Konstriktion der Vena cava bewirkt werden (495). Andererseits hatten alle Patienten, bei denen Bisset und Lee (506) ADH im Blut nachweisen konnten, Ödeme; jedoch nicht alle Patienten mit Ödemen hatten einen nachweisbaren ADH-Spiegel im Blut. Heute ist man im allgemeinen der Auffassung, daß dem ADH keine primäre Rolle bei Ödemzuständen zukommt (82, 85, 325, 494).

Andererseits wurde im Urin von Patienten mit Ödemzuständen eine gesteigerte Ausscheidung eines natriumretinierenden Materials gefunden, das wahrscheinlich mit Aldosteron identisch ist. Diese Befunde unterstützen die Anschauung, daß die gesteigerte natriumkonservierende Aktivität der Nebennierenrinde mit der Entstehung des Ödemleidens vergesellschaftet ist (34, 157, 540, 221, 840, 619, 186).

Nach Riva (653) sollen bei jeder Ödementstehung ADH und Aldosteron in Aktion treten und eine vermehrte Rückresorption von Wasser bzw. Natrium in den Nierentubuli bewirken. Es sei hier auch auf die Arbeit von Buchborn hingewiesen (135).

Herken (380, 381, 383) fand bei seinen Studien über die Pathogenese des Ödems, daß Vasopressin nach primärer Natriumretention, die durch die hormonale Tätigkeit der Nebennierenrinde veranlaßt wird, im ersten Stadium der Ödementstehung eine einwandfreie Mehrausscheidung von Natrium und Wasser veranlaßt. Die Erhöhung der Natriumkonzentration des Blutplasmas oder der extrazellulären Flüssigkeit war für das Zustandekommen der diuretischen Wirkung von Vasopressin wichtig. Die Vasopressinmenge, die durch den Anstieg der Natriumkonzentration im Blutplasma, wahrscheinlich auf dem Weg über die Osmorezeptoren, freigesetzt wurde, schien von entscheidender Bedeutung für die Elimination der vorher retinierten Natriumionen zu sein. Die Beobachtung einer ständigen Verminderung der neurosekretorischen Leistung mit zunehmendem Alter und das gleichzeitig leichtere Auftreten von Ödemen führten Herken im Verein mit obigen Befunden zu der Annahme, daß nicht eine vermehrte Ausschüttung, sondern gerade ein Mangel an Vasopressin für die Pathogenese des Ödems von entscheidender Bedeutung ist.

Der Grund für die verschiedenen Ergebnisse bei Krankheiten mit Ödemneigung dürfte in den mannigfaltigen und unzureichenden Testverfahren für antidiuretisches Hormon zu suchen sein.

e) Adiuretin und Schwangerschaftstoxikose

Hofbauer (407) brachte 1918 erstmals die Funktion des Hypophysenhinterlappens mit der Schwangerschaftstoxikose in Verbindung. Eine derartige Beziehung wurde später auch von Rossenbeck (670) und Kustner (491) vertreten. Anselmino et al. (29, 30, 31, 32) fanden bei Eklampsie einen erhöhten ADH-Spiegel. Die Höhe des ADH-Spiegels entsprach der Schwere des Falles. Sie sahen daher in der Hyperfunktion des Hypophysenhinterlappens die gemeinsame Basis für die charakteristischen Symptome der Toxikose, nämlich toxische Albuminurie,

Wasserretention, Ödem, Diuresehemmung, Kapillarspasmus und Blutdruckanstieg.

Auch andere Autoren fanden bei Schwangerschaftstoxikose eine erhöhte antidiuretische Aktivität im Urin und sahen die Ursache der Toxikose in einem erhöhten ADH-Spiegel (550, 753, 476, 340, 341, 343).

Hughes et al. (421) fanden, daß eklamptische Patienten kein Natrium und Chlor im Urin konzentrieren können und daß intravenöse Injektionen von Natriumchlorid bei Präeklamptischen Blutdruckerhöhung und Zunahme des Körpergewichts verursacht.

Teel und Reid (760) fanden im Urin normaler Schwangerer keine antidiuretische Substanz. Dagegen wiesen manche Urinproben von präeklamptischen Patienten, besonders solchen mit Ödemen und Oligurie, antidiuretische Substanz auf.

Zuspan (850) sah die Ursache für das Phänomen der Flüssigkeitsretention und Oligurie bei eklamptischen Patienten in dem gesteigerten Gehalt an antidiuretischer Substanz im Urin, da nach der Entbindung zugleich mit den erwähnten Symptomen der Antidiuresefaktor wieder absank.

Viele Autoren hielten die bei Schwangerschaftstoxikose gefundene antidiuretische Substanz nicht für identisch mit ADH (692, 321, 615, 763). Ham und Landis (322) berichteten, daß Placenten von Patienten mit Schwangerschaftstoxikosen reichlichere Mengen einer antidiuretischen Substanz enthielten als die normaler Patienten. Diese Substanz war in wichtigen Punkten von den Hypophysenhinterlappenhormonen verschieden und glich in allen Punkten der antidiuretischen Substanz, die im Urin solcher Patienten gefunden wurde. Neben der Placenta wurden Leber und Nieren als andere mögliche Quellen für diese antidiuretische Substanz angesehen.

Auf der anderen Seite gelang es vielen Autoren nicht, antidiuretische Substanzen bei toxämischen Patienten nachzuweisen (422, 144, 514, 564, 587). Friedberg et al. (264) fanden weder im Diurese- oder Blutdrucktest an der Ratte noch im Krötentest Unterschiede im Urin von nichtschwangeren, schwangeren oder toxämischen Patienten.

Rosenblum (669) sah in der Tatsache, daß Vasopressin die Elektroschwelle senkt und daß die Hypophysenvorderlappenhormone ACTH und STH die Empfindlichkeit des Zentralnervensystems gegenüber Vasopressin zu ändern vermögen, eine eventuelle Bedeutung für das Krampfgeschehen bei der Eklampsie.

Ein Mangel an Oxytocinase wurde ebenfalls als Faktor für die Toxikoseentstehung in Erwägung gezogen. Das Ferment Oxytocinase, welches die Hypophysenhinterlappenhormone zu inaktivieren vermag, tritt bekanntlich nur in der Schwangerschaft auf und soll in der Placenta gebildet werden. Der Oxytocinasegehalt des Blutes steigt während der Schwangerschaft stetig bis zur Geburt an. Hawker's Untersuchungen (340, 341, 342, 343) in dieser Richtung ergaben, daß präeklampsische Placenten weniger ADH zerstörten als Extrakte aus normalen Placenten. Hawker (342) nahm daher an, daß es so auf Grund eines Fehlens dieses Enzyms in der Placenta über einen erhöhten ADH-Spiegel zur Ödembildung und Hypertension kommt. McCartney (549) und Vorherr und Friedberg (810) konnten dagegen keinen Unterschied in der Inaktivierungsfähigkeit von Schwangerenblut in der letzten Schwangerschaftshälfte und Toxikoseplasma der letzten Schwangerschaftshälfte feststellen.

TEIL II

1) Biologische Methoden zum Adiuretinnachweis

Physikalische und chemische Nachweismethoden mit genügender Empfindlichkeit stehen zur ADH-Bestimmung nicht zur Verfügung. Das Oktapeptid ist in so geringer Menge wirksam, daß die chromatographische Bestimmung zum Nachweis des ADH im Blute nicht empfindlich genug ist (367). Die kleinste Menge, die durch Trennungschromatographie abgetrennt wird, ist nach Candliffe (164) ungefähr 1 mg. Die einzige Möglichkeit des ADH-Nachweises blieb der Tierversuch. Seit den dreißiger Jahren sind zahlreiche biologische Nachweismethoden beschrieben worden. Viele von ihnen sind unzuverlässig. Hier soll eine kurze Darstellung älterer und neuerer Methoden gegeben werden.

Autor:	Kestranek, Molitor und Pick 1925 (660)
Versuchstier	Hund
Applikation:	subcutan
Experim. Bedingungen:	keine Narkose
Wasserbelastung:	oral 200 ml / Tier
Empfindlichkeit:	nicht angegeben
Autor:	Gibbs 1930 (613)
Versuchstier:	männliche Maus
Applikation:	subcutan
Experim. Bedingungen:	keine Narkose
Wasserbelastung:	1 ml warmes Leitungswasser intraperitoneal,
Methodik:	gleichzeitig mit der Wasserinjektion subcutane Injektion des Testmaterials (0,1 ml)
Reaktionsformel:	Hemmung der Diurese für 3 Stunden wird als 1 antidiuretische Versuchseinheit betrachtet.
Empfindlichkeit:	nicht angegeben
Autor:	Burn 1931 (140)
Versuchstier:	Ratte
Applikation:	subcutan
Wasserbelastung:	oral 5 ml/100 g Körpergewicht
Experim. Bedingungen:	keine Narkose
Methodik:	16 Ratten in 4 Gruppen geteilt. ADH-Injektion gleichzeitig mit der Wässerung. Urinmessung alle 15 Minuten

Reaktionsformel:	Zeit bis zur maximalen Ausscheidungsmenge
Empfindlichkeit:	2-3 mE / 100 g = 4 mE pro Ratte
Autor:	Anselmino und Hoffmann 1932 (32)
Versuchstier:	Kaninchen
Applikation:	subcutan (10 ml)
Experim. Bedingungen:	keine Narkose
Wasserbelastung:	90 ml mittels Magensonde
Methodik:	gleichzeitig mit der Wässerung Injektion der Testsubstanz. Halbstündliches Sammeln des Urins mittels Blasen ausdrücken. Analyse des Chlorgehaltes.
Reaktionsformel:	Natriumchlorausscheidung
Empfindlichkeit:	150 mE (Pituitrin) Hälfte der Tiere war zum Versuch untauglich
Autor:	Glaubach und Molitor 1932 (299)
Versuchstier:	Maus
Applikation:	subcutan
Experim. Bedingungen:	keine Narkose
Wasserbelastung:	1 ml pro Tier intraperitoneal
Empfindlichkeit:	40 mE pro Tier
Autor:	Theobald 1934 (762, 763)
Versuchstier:	Hündin
Applikation:	intravenös 1 ml (laterale metatarsale Vene)
Experim. Bedingungen:	Narkose (Chloralose 0.125 g gelöst in 250 ml); plastische Urethrafreilegung und Katheterisierung
Wasserbelastung:	2 x 250 ml Wasser mittels Magensonde
Methodik:	Urinmessung alle 10 Minuten. Nach Rückgang der Diurese auf Ausgangswert Gabe der 2. Wasserdosis. 1 Stunde später auf der Höhe der Wasserdürese Injektion der antidiuretischen Substanz
Reaktionsformel:	Grad der Ausscheidungshemmung. Als "minimal inhibition" der Wasserdürese gilt die kleinste ADH-Menge, die in der Lage ist, die Spitzenausscheidung bei der Wasserdürese auf ungefähre Ausgangsrate für 10 Minuten zu reduzieren.
Empfindlichkeit:	0.25 - 0.50 mE pro Hündin
Autor:	Nelson und Woods 1934 (592)
Versuchstier:	Maus

Applikation:	intraperitoneal
Experim. Bedingungen:	keine Narkose
Wasserbelastung:	5 ml / 100 g Kgw. intraperitoneal
Methodik:	die antidiuretische Substanz (ADS) wird zusammen mit dem Wasser injiziert. Urinsammlung über 3 Stunden.
Reaktionsformel:	Ausscheidungsmenge in Prozenten der ursprünglichen Wasserbelastung: $A = 100 \times \frac{\text{Urinausscheidung in 3 Std. (in g)}}{\text{Wasserbelastung (in g)}}$
Empfindlichkeit:	20 mE / 10 g Maus
Autor:	Samaan 1935 (680)
Versuchstier:	Hündin (trainiert)
Applikation:	intravenös (1 ml)
Experim. Bedingungen:	keine Narkose, plastische Urethrafreilegung, Katheter
Wasserbelastung:	mehrmalig 20-25 ml / kg Kgw., dann entsprechend Ausscheidung
Methodik:	mehrmalige Wässerung in geeigneten Abständen, bis Diurese voll einsetzt und Urinfluß gleichmäßig ist, dann Wässerung entsprechend dem renalen und extrarenalen Flüssigkeitsverlust (erstmalig konstante Wasserbelastung während des Versuches). Injektion des Testmaterials nach Einsetzen der gleichmäßigen Diurese. Sammeln des Urins in 5 minütigen Abständen und Bestimmung von Volumen und spezif. Gewicht
Reaktionsformel:	Reduktion des Urinflusses. Als "antidiuretic threshold dose" wird die HHL-Extraktosis bezeichnet, die die kleinste Reduktion des Urinflusses bewirkt.
Empfindlichkeit:	0.33 mE pro Tier
Autor:	Melville 1937 (564)
Versuchstier:	Hund
Applikation:	intravenös
Experim. Bedingungen:	keine Narkose, Blasenfistel
Wasserbelastung:	2 x 300 ml Wasser mit Magensonde
Methodik:	1. Wassergabe 10 min vor der Injektion der ADS. 2. Wassergabe 2 min nach der Injektion. Kurvenmäßige Darstellung von ml Urin/min gegen Zeit in min nach der 2. Wassergabe.

Reaktionsformel:	Urin/Zeit im Quadrat
Empfindlichkeit:	nicht angegeben
Autor:	Gilman und Goodman 1937 (286)
Versuchstier:	Ratte
Applikation:	subcutan
Wasserbelastung:	2 x 5 ml Wasser mit Magensonde
Experim. Bedingungen:	keine Narkose
Methodik:	1. Wassergabe 3 Std. vor dem Versuch
Reaktionsformel:	Zeit bis zur maximalen Urinausscheidung
Empfindlichkeit:	5 mE pro Tier
Autor:	Teel und Reid 1939 (760)
Versuchstier:	Ratte
Applikation:	a) subcutan b) intramuskulär
Experim. Bedingungen:	keine Narkose
Wasserbelastung:	a) 5% des Kgw. Wasser durch Sonde b) 2 Wasserdosen, 5% bzw. 3% des Kgw.
Methodik:	Gruppen von 4 Ratten. a) Wassergabe und gleichzeitige Injektion des Testmaterials. b) Wasserdosen im Abstand von 1 Std. Sobald Diurese maximal (ca. 80 min nach der 1. Gabe) Injektion der Testsubstanz. Sammeln des Urins in 15 min Abständen über 3 Stunden.
Reaktionsformel:	a) Kurve: Urinausscheidung in Prozenten des gegebenen Wassers. b) Kurve: Urinausscheidung in Prozenten des eingenommenen Wassers minus Urinausscheidung vom Zeitpunkt der 1. Wassergabe bis zur Injektion
Empfindlichkeit:	5-50 mE pro Tier.
Autor:	Walker 1939 (811)
Versuchstier:	Kaninchen
Applikation:	intravenös, intramuskulär, intraperitoneal
Experim. Bedingungen:	Paraldehydnarkose (1 ml pro kg Kgw.), Katheter
Wasserbelastung:	100 ml und 50 ml pro kg Kgw.
Methodik:	nach Einsetzen der vollen Diurese Injektion der ADS. Aufrechterhaltung der Diurese mittels Wasser und Paraldehyd entsprechend den Erfordernissen. Urinmessung alle 10 min.

Reaktionsformel:	Ausscheidungsmenge
Empfindlichkeit:	gewöhnlich 0.20 mE; immer 0.50 mE.
Autor:	Robinson und Farr 1940 (654)
Versuchstier:	Ratte
Applikation:	intraperitoneal
Experim. Bedingungen:	keine Narkose
Wasserbelastung:	2.5 ml pro 100 g Kgw.; später 5 ml/100 g Kgw. Wasser mittels Schlucksonde
Methodik:	10 Gruppen zu 2 Ratten. 2. Wassergabe 2 1/2 Std. nach der ersten. Gleichzeitig mit der 2. Wasser- gabe Injektion der ADS. Urinmessung alle 15 min.
Reaktionsformel:	erforderliche Zeit zur Ausscheidung von 2.5% des Kgw.
Empfindlichkeit:	nicht angegeben.
Autor:	Hare, Hickey und Hare 1941 (331)
Versuchstier:	Diabetes insipidus-Hund
Applikation:	intravenös
Experim. Bedingungen:	keine Narkose, Blasenkatheter
Wasserbelastung:	100 ml Wasser mit Schlucksonde
Methodik:	Wassergabe mit 5 g Kreatinin 2 Std. vor dem Ver- such. Urinsammlung alle 10 min. Blutproben im stündlichen Abstand
Reaktionsformel:	Gebiet der Kurve, die beim Auftragen der Krea- tinin U/P Clearance gegen die Zeit erhalten wird.
Empfindlichkeit:	0.40 mE.
Autor:	Jeffers, Livezey und Austin 1942 (435)
Versuchstier:	männliche Ratte
Applikation:	intravenös
Experim. Bedingungen:	Alkoholnarkose (5 ml 12%iger Äthylalkohol pro 100 kg Kgw.), Dauerkanüle in Femoralvene, su- prapubischer Blasenschnitt und Verweilkatheter
Wasserbelastung:	12%iger Äthylalkohol 5 ml / 100 g Kgw., 3 ml / 100 g Kgw. warmes Wasser mittels Schluck- sonde
Methodik:	Wassergabe 30 min nach der Alkoholgabe. Injek- tion der ADS, sobald die Diurese konstant ist (nach dreimaligem Ablesen). Ablesen der Harn- menge in 4minütigen Intervallen

Reaktionsformel:	absoluter Abfall der Diurese bis 20 min nach der Applikation
Empfindlichkeit:	0.02 mE pro Tier
Autor:	Ham und Landis 1942 (322)
Versuchstier:	Ratte
Applikation:	intraperitoneal
Experim. Bedingungen:	keine Narkose
Wasserbelastung:	2.5 ml 0.2%ige NaCl pro 100 g Kgw.; dann 5 ml 0.2%ige NaCl pro 100 g Kgw.
Methodik:	Injektion der ADS und 2. Wässerung 2 Std. nach der ersten. Urinmessung in 15 min-Abständen über 3 Stunden
Reaktionsformel:	Inhalt der Kurve, die beim Auftragen der Urinausscheidung (ml / 100 g Kgw.) gegen die Zeit erhalten wird.
Empfindlichkeit:	b) Chloridausscheidung bezüglich Diurese: 0.5 mE pro Tier bezüglich Chloridausscheidung: 0.1 mE pro Tier
Autor:	Hare, Melville, Chambers und Hare 1945 (332)
Versuchstier:	Diabetes insipidus-Hund
Applikation:	intravenös
Experim. Bedingungen:	keine Narkose; Retentionskatheter
Wasserbelastung:	100 ml Wasser pro Tier mittels Sonde
Methodik:	Wassergabe mit 3 g Kreatinin 2 Std. vor Versuchsbeginn. Jede Stunde 2 Clearanceperioden, Kontrollperiode von 20 min und Versuchsperiode von 40 min. Urin und Blut werden in den zugehörigen Intervallen gesammelt. Unbekannten Proben wird eine Standarddosis vor- und nachgeschickt.
Reaktionsformel:	Konzentration des Kreatinins im Urin oder Kreatininclearance
Empfindlichkeit:	0.1 mE pro Tier
Autor:	Fugo und Aragon 1947 (268)
Versuchstier:	Kaninchen
Applikation:	intravenös
Wasserbelastung:	25 ml 20%ige Glucoselösung und 5% des Kgw. Wasser mittels Schlucksonde

Experim. Bedingungen:	Narkose mit 3 mg Morph.sulf. + 1.56 g Urethan pro kg Kgw.; Kanülierung der V.jugularis und Urethra- oder Blasenkatheter
Empfindlichkeit:	0.2-0.3 mE pro Tier
Autor:	Lindquist und Rowe 1949 (424)
Versuchstier:	Kaninchen
Applikation:	intravenös
Experim. Bedingungen:	Narkose mit 3 mg Morph.sulf. und 1.56 g Urethan pro kg Kgw.; kanülierte Jugularvene und Urethra- oder Blasenkatheter
Wasserbelastung:	25 ml 20%ige Glukoselösung, 30 min später 50 ml physiologische NaCl
Methodik:	nach der Kochsalzinfusion Messen der Urinausscheidung in 5 min-Intervallen für 45 min, dann Injektion der ADS und Messen des Urins wieder für 45 min.
Reaktionsformel:	Hemmung der Urinausscheidung. Vergleich bei der Urinausscheidungskurven
Empfindlichkeit:	ca. 0.1 mE
Autor:	Birnie, Jenkins, Eversole und Gaunt 1949 (89)
Versuchstier:	Ratte
Applikation:	intraperitoneal
Experim. Bedingungen:	keine Narkose
Wasserbelastung:	3 x 3 ml pro 100 qcm Körperoberfläche
Methodik:	Wassergaben im Abstand von 1 Stunde
Empfindlichkeit:	nicht angegeben.
Autor:	Birnie, Eversole, Boss, Osborn und Gaunt 1959 (88)
Versuchstier:	Ratte
Applikation:	intraperitoneal
Experim. Bedingungen:	keine Narkose
Wasserbelastung:	3 x 3 ml Wasser pro 100 qcm Körperoberfläche mittels Sonde
Methodik:	Wassergaben im stündlichen Abstand. Mit der 3. Wassergabe Injektion der ADS. Urinmessung 1 Stunde lang vor und nach der Injektion der ADS.
Reaktionsformel:	Vergleich des Prozentsatzes des ausgeschiedenen Wassers
Empfindlichkeit:	nicht angegeben

Autor:	Ames, Moore und van Dyke 1950 (25)
Versuchstier:	Hund (trainierte weibliche Tiere), die Hälfte von ihnen mit Diabetes insipidus
Applikation:	intravenös
Experim. Bedingungen:	keine Narkose, Dauerkatheter
Wasserbelastung:	wiederholte Wassergabe durch Magensonde, so daß Urinkontrollvolumen vor und nach Injektion 5 ml oder mehr pro Minute beträgt
Methodik:	Urinsammlung alle 5 Minuten
Reaktionsformel:	ml Urin pro Minute
Empfindlichkeit:	0.25 mE
Autor:	Ralli, Raisz, Leslie, Dumm und Laken 1950 (639)
Versuchstier:	männliche Ratte
Applikation:	intraperitoneal
Experim. Bedingungen:	keine Narkose
Wasserbelastung:	5 ml warmes Leitungswasser pro 100 g Kgw.
Methodik:	Injektion der ADS 30 min nach der Wässerung. Feststellung der Urinausscheidung vom Zeitpunkt der Injektion an in 15 min Abständen bis zum Zeitpunkt, an dem 50% des aufgenommenen Wassers ausgeschieden sind oder 240 min lang, wenn 50% nicht erreicht werden.
	Bestimmung der Chloridausscheidung bei Urinproben, die 25% des eingenommenen Wassers darstellen.
Reaktionsformel:	Zeit zur Ausscheidung von 50% des eingenommenen Wassers.
	Microäquivalente Chlorid pro min
Empfindlichkeit:	bezüglich Diurese: 2.0 mE bezüglich Chlorid: 10.0 mE
Hundeversuche der gleichen Autoren:	
Versuchstier:	Hündin
Applikation:	intravenös
Experim. Bedingungen:	entweder trainiert und nicht narkotisiert oder leichte Chloralosenarkose; Dauerkatheter
Wasserbelastung:	75-150 ml pro kg Körpergewicht
Methodik:	Injektion der ADS, wenn Urinfluß größer als 3 ml pro min. Urinsammlung in 5-20 min Abständen
Empfindlichkeit:	2 mE

- Autor: Dicker und Ginsburg 1950 (in 296)
Versuchstier: Ratte
Applikation: subcutan
Experim. Bedingungen: keine Narkose
Wasserbelastung: 3 x 5 ml pro 100 g Kgw.
Methodik: Wassergaben im stündlichen Abstand. Injektion der Versuchssubstanz mit der 3. Wassergabe. Feststellung der Urinmenge vom Zeitpunkt der 1. Wässerung bis zur Injektion, dann halbstündliches Messen.
- Reaktionsformel: Prozentsatz der Diurese
- Autor: Ginsburg 1951 (290)
Versuchstier: männl. Ratte
Applikation: subcutan (0.2 - 0.4 ml)
Experim. Bedingungen: keine Narkose
Wasserbelastung: 3 x 5 ml Wasser mit Schlucksonde
Methodik: Wassergaben im stündlichen Abstand. Zusammen mit der 3. Wasserdosis Injektion der ADS. Messen der Urinausscheidung nach der Injektion in 30 min-Abständen für 120 oder 150 min. Bei jedem Versuch Vergleich mit Standardlösung.
- Reaktionsformel: Prozentsatz der Wasserausscheidung
Empfindlichkeit: 0.4 mE pro 100 g Tier
- Autor: Heller und Blackmore 1952 (363)
Versuchstier: Maus
Applikation: intravenös
Experim. Bedingungen: keine Narkose
Wasserbelastung: 3 x 5 ml Wasser mit Magensonde
Empfindlichkeit: 0.010 mE pro 10 g Tier
- Autor: Leaf und Mamby 1952 (504)
Versuchstier: hypophysektomierte Ratte
Applikation: intraperitoneal
Wasserbelastung: 8 ml Wasser pro 100 qcm Körperoberfläche
Methodik: zunächst 2/5 der Wassermenge, dann jeweils 1/5 in stündlichen Intervallen. Injektion von Kochsalzlösung bei Beginn der 3. Stunde und ADS-Injektion bei Beginn der 4. Stunde. Bestimmung der totalen Urinkonzentration der 3. und 4. Std.

Reaktionsformel:	Ansteigen der totalen Urinkonzentration
Empfindlichkeit:	keine Versuche zur quantitativen Bestimmung
Autor:	Ames und van Dyke 1952 (24)
Versuchstier:	männliche Ratte
Applikation:	intravenös
Experim. Bedingungen:	Äthanolnarkose (12%ig, 5 ml/100 g Kgw.), Cystostomie und Ligieren der Urethra
Wasserbelastung:	5 ml 12%iger Äthylalkohol + 3 ml Wasser je pro 100 g Tier.
Methodik:	Urinsammlung in 5 min-Intervallen
Reaktionsformel:	Prozentsatz der Diuresehemmung
Empfindlichkeit:	0.02 mE.
Autor:	Stein, Jinks und Mirsky 1952 (741)
Versuchstier:	männl. Ratte
Applikation:	intraperitoneal
Experim. Bedingungen:	keine Narkose
Wasserbelastung:	2 x 5 ml warmer 0.2%iger NaCl / 100 g Kgw. mittels Schlucksonde
Methodik:	Wasserdosen im Abstand von 1 Stunde. Urinmessung in 20 min-Abständen nach der 2. Wassergabe. 20 min nach der 2. Wassergabe Injektion der ADS.
Reaktionsformel:	Abnahme der Urinausscheidung.
Autor:	Ginsburg und Heller 1953 (295)
Versuchstier:	Ratte
Applikation:	intravenös
Experim. Bedingungen:	keine Narkose
Wasserbelastung:	2 x 5 ml / 100 g Kgw. Wasser mit Sonde, dann nach Bedarf
Methodik:	Wassergaben im Abstand von 50 min. Nach 15 min Blasenentleerung durch Ausdrücken. Dann Messen der Urinausscheidung alle 10 min. Urinfluß wird auf 1.5 ml oder mehr gehalten und die Wasserbelastung auf 6-9% des Kgw. durch geeignete Wassernachgabe. Auf der Höhe der Diurese Injektion des Testmaterials und Messen der Urinausscheidung für 3 Zehnminutenperioden.
Reaktionsformel:	prozentualer Abfall der Urinausscheidung in den 20 min nach der Injektion
Empfindlichkeit:	0.0125 mE / 100 g Tier

Autor:	Dicker 1953 (194)
Versuchstier:	weibliche Ratte
Applikation:	intravenös
experim. Bedingungen:	zur Narkose 12%iger Äthylalkohol 5 ml / 100 g Kgw., konstante Wasserbelastung, Kanülierung der V.jugularis ext., Katheterisierung der Blase
Wasserbelastung:	5 ml Wasser pro 100 g Kgw., dann ebenso 5 ml 12%iger Äthylalkohol, 3-4 ml 2%iger Äthylalkohol pro 100 g Kgw., hernach Wässerung entsprechend der Urinausscheidung
Methodik:	45 min nach der 1. Wässerung Narkotisierung. 2. Alkoholdosis, wenn der Urinfluß 3-4 ml/kg Kgw. und Std. erreicht hat. Nach der Erzielung einer Wasserbelastung von 8 ml pro 100 g Kgw. (Wasserdosis minus ausgeschiedenem Urin) Verbindung des Blasenkatheters und der Magensonde mit dem Ausfluß und Einflußmechanismus des Apparates zur konstanten Wasserbeladung (Boura und Dicker (109)).
Reaktionsformel:	Prozentsatz der Urintropfen der 10 min-Periode von der 3.-13. min nach der Injektion im Vergleich zur 10 min-Periode von der 8. min vor bis zur 3. min nach der Injektion.
Empfindlichkeit:	0.0035 mE pro 100 g Ratte.
Autor:	Holecsek, Polak, Blaha und Jirasek 1954 (411)
Versuchstier:	männl. Ratte
Applikation:	intravenös (0.7 ml)
Experim. Bedingungen:	Äthylalkoholnarkose (6 ml pro 100 g Kgw. 12%iger Äthylalkohol), freipräparierte V.saphena, suprapubischer Blasenschnitt und Katheter
Wasserbelastung:	6 ml 12%iger Äthylalkohol pro 100 g Kgw., dann konstante Wasserbelastung mit 5-8% des Kgw.
Methodik:	Sobald Diurese konstant, Injektion der ADS und Ablesen der ausgeschiedenen Harnmenge alle 5 min. Wassernachgabe entsprechend der Urinausscheidung
Empfindlichkeit:	0.015 mE.

- Autor: Crawford und Pinkham 1954 (168)
Versuchstier: männl. Ratte
Applikation: intraperitoneal
Experim. Bedingungen: trainiert
Wasserbelastung: 350 ml pro 1 qm Körperoberfläche mittels Sonde, dann 3 x 250 ml pro 1 qm Körperoberfläche
Methodik: 6 Tiere für jeden Versuch. 75 min nach der 1. Wassergabe 2. Wassergabe. Urinausscheidung von mindestens 4 ml während der nächsten 45 min-Periode ist erforderlich zur Eignung für den Versuch. Dann Urinsammlung während 3 aufeinanderfolgender 45 min-Perioden. Zwischen den einzelnen 45 min-Perioden jeweils 250 ml Wasser pro qm Körperoberfläche. Zwischen der 1. und 2. 45 min-Periode intraperitoneale Injektion von 0.5 ml 0.87%iger NaCl. Zwischen der 2. und 3. Periode Injektion des Testmaterials. Bestimmung der Wasserkonzentration der 3 Urinsammelperioden mittels Gefrierpunktbestimmung.
Reaktionsformel: Änderung der Wasserkonzentration in Prozent
Empfindlichkeit: 0.1 - 0.5 mE.
- Autor: Buchborn 1955 (133)
Versuchstier: Kröte (*Bufo vulgaris*)
Applikation: Injektion in den dorsalen Lymphsack
Wasserbelastung: 0.5 ccm / 10 g Kgw. in den dorsalen Lymphsack
Methodik: 6-8 Stunden vor Versuchsbeginn Einbringen in chlorfreies Leitungswasser zur Einstellung des Wassergleichgewichtes. Im Versuch stündliche Wägung der Tiere, dann nochmalige Wägung nach Expression der Harnblase zwecks Feststellung der Diurese. Std. Wasseraufnahme ist Gewichtszunahme zwischen Wägung nach Harnentleerung und Wägung vor der nächsten Entleerung. In der 2-3 std. Vorperiode Bestimmung der Mittelwerte des Gewichtes, der Diurese und der Wasseraufnahme
Reaktionsformel: Diuresehemmung
Empfindlichkeit: 0.01 - 1.0 mE pro 10 g Kgw.

- Autor: Robinson und McFarlane 1956 (657)
Versuchstier: Ratte
Experim. Bedingungen: Äthylalkoholnarkose, konstante Wasserbelastung
Applikation: intravenös
Methodik: konstante Wasserbelastung
Empfindlichkeit: 0,010 mE; Unterscheidung von 0.005 mE im Bereich von 0.010 bis 0.08 mE
- Autor: McCreary et al. 1957 (551)
Versuchstier: weibliche Ratte
Applikation: subcutan
Wasserbelastung: 5% des Kgw.
Methodik: 4 Tiere, 2 in jedem Käfig. Messen des Urins in 15 min Abständen über 3 Stunden. Auftragen der Urinausscheidung gegen die Zeit. Nach 1 Std. Ruhe Wiederholung des Ganzen. 1. Kurve zur Kontrolle, statt Injektion des Testmaterials Injektion von 2,5 ml Wasser subcutan neben der Wirbelsäule.
- Reaktionsformel: Vergleich der beiden Ausscheidungskurven
- Autor: Heintz und Schneider 1957 (349)
Versuchstier: männl. Ratte
Applikation: intravenös (0.25 ml pro 100 g Tier)
Experim. Bedingungen: 5 ml 12%iger Äthylalkohol pro 100 g Kgw.; suprapubischer Blasenschnitt
Wasserbelastung: 5 ml 12%iger Äthylalkohol + 4 ml Wasser je pro 100 g Körpergewicht; dann entsprechend Ausscheidung
Methodik: Flüssigkeitszufuhr entsprechend der Ausscheidung. Nur Tiere, deren Diurese in der Vorperiode über 3 x 10 min konstant war, werden in den Versuch genommen. Registrierung der Urinausscheidung in 5 min-Intervallen.
- Reaktionsformel: Prozentsatz der Urinausscheidung gegenüber der Vorperiode.
- Autor: Paulisch 1957 (617)
Versuchstier: männl. Ratte
Applikation: intravenös (V. jugularis)
Experim. Bedingungen: Äthylalkoholnarkose (5 ml 12%iger/100 g Kgw.); suprapubischer Blasenschnitt

Wasserbelastung:	5 ml/100 g Kgw Wasser + 5 ml/100 g Kgw. 12%iger Äthylalkohol, dann konstante Wasserbelastung mittels eines Apparates, der nach jedem 12. Urintropfen über einen Telefondrehwähler ein gleiches Volumen an 1%igem Alkohol durch eine dünne Magenverweilsonde der Ratte zuführt.
Methodik:	45 min nach 1. Wassergabe Narkotisierung mit Äthylalkohol, in dem 40 mg % Kalium und 50 mg % Natrium als KCl und NaCl gelöst sind. Die entsprechenden Mengen sind auch in der Ersatzflüssigkeit gelöst. Versuchsbeginn, sobald Urinausscheidung 20 min lang gleichförmig ist und 0.15 ml oder mehr pro min beträgt. Injektionsmaterial wird mit 0.1 ml NaCl eingespült. Registrierung jedes 3. Urintropfens.
Reaktionsformel:	Als Nullpunkt wurde der Strich auf dem Registrierstreifen festgelegt, der dem antidiuretischen Verlauf vorausgeht. Feststellung der benötigten Zeit zur Ausscheidung von 2 ml Urin vor dem Nullpunkt und nach dem Nullpunkt.
Autor:	Thorn 1957 (767)
Versuchstier:	weibliche Ratte
Applikation:	intravenös (V.jugularis), 0.5 ml
Experim. Bedingungen:	Äthylalkoholnarkose, Blasenschnitt
Wasserbelastung:	5 ml Wasser pro 100 g Kgw., dann gleiche Menge 12%iger Äthylalkohol, dann konstante Wasserbelastung (8% des Körpergewichtes)
Methodik:	1. Wassergabe 2 1/2 Std. vor dem Test, 45 min später Alkoholgabe. Nach der Ausscheidung von 2 ml pro 100 g Kgw. Konstanterhaltung der Wasserbelastung. 0.2 ml Urin werden durch ein gleiches Volumen Äthanollösung ersetzt. Feststellung der Dichte der Urintropfen mittels Kathetometer
Reaktionsformel:	Prozentsatz der Dichteänderung gegenüber der Vorperiode (2 Zehnminutenperioden)
Empfindlichkeit:	0.060 - 0.540 mE
Autor:	Dettelbach 1958 (188)
Versuchstier:	kastrierte, trainierte weibliche Ratte

Applikation:	intravenös (Femoralvene)
Experim. Bedingungen:	Äthylalkoholnarkose, Blasenkatheter
Wasserbelastung:	5% des Kgw. 12%iger Äthylalkohol, dann gleiche Menge 2%iger. Die Wasserbelastung wird mittels 2%igem Äthylalkohol auf 6-8% des Kgw. gebracht, dann Konstanterhaltung der Wasserbelastung mittels Apparatur. Elektrische Tropfenzählung.
Methodik:	Alkoholgaben in 45 min Abstand, anschließend konstante Wässerung
Reaktionsformel:	Logarithm. Verhältnis des ausgeschiedenen Urinvolumens in der 5 min-Periode vor der Injektion zu ausgeschiedenem Volumen in der 5 min-Periode nach der Injektion.
Empfindlichkeit:	0.004 mE pro Ratte
Autor:	Hirata 1958 (402)
Versuchstier:	männliche Ratte
Applikation:	intravenös, 0.1 ml / 100 g Kgw.
Wasserbelastung:	2 x 5 ml pro 100 g Kgw.
Methodik:	Die Urinausscheidung ist annähernd konstant von der 20. - 100. Minute nach der 2. Wassergabe. Bestimmung der Urinausscheidung während der 40 min-Periode vor und nach der Injektion.
Reaktionsformel:	Prozentuale Abnahme der Urinausscheidung nach der Injektion
Empfindlichkeit:	0.2 mE / ml Injektionsmenge
Autor:	Lauber und Eversole 1959 (497)
Versuchstier:	Kröte (<i>Bufo marinus</i>)
Methodik:	Versuchsmittel aus 5 Krötenversuchen. Zur Hydrierung vor dem Versuch werden die Kröten eine Nacht im Wasser gehalten. Feststellung des durchschnittlichen Hydrationsgewichtes durch stdl. Messen, hernach Katheterisierung der Kloake. Injektion von 5 ml / 100 g Kgw. in den dorsalen Lymphsack. Beobachtung des Gewichtszuwachses während 2-5 Stunden. Dann Injektion der Testsubstanz.
Empfindlichkeit:	0.005 bis 5 mE.
Autor:	Baratz und Ingraham 1959 (48)
Versuchstier:	weibliche Ratte

Applikation:	intravenös (0.7 ml)
Experim. Bedingungen:	Äthanolnarkose, suprapubischer Blsenschnitt, Kanülierung der V. jugularis ext.
Wasserbelastung:	5 ml 12%iger Alkohol pro 100 g Kgw., dann konstante Wasserbelastung mit 2%igem Alkohol
Methodik:	Tiere, die auf Standardlösungen ungenügend ansprechen, werden eliminiert. Bestimmung des spez. Gewichtes des Urins mit der Tropfenfallmethode.
Reaktionsformel:	Prozentuale Änderung des spez. Gewichtes des Urins (Durchschnitt von 2 Zehnminutenperioden vor der Injektion gegen 2 Zehnminutenperioden nach der Injektion).
Empfindlichkeit:	0.030 mE pro 100 g
Autor:	Vorherr und Friedberg 1959 (807)
Versuchstier:	weibliche Ratte
Applikation:	intravenös (0.5 ml)
Experim. Bedingungen:	Äthanolnarkose, Blasenkatheter
Wasserbelastung:	5 ml 12%iger Äthylalkohol pro 100 g Kgw., dann gleiche Menge 2-4%iger Alkohol, dann 5 ml Wasser pro 5 ml Urinausscheidung
Methodik:	2. Alkoholgabe 15-20 min nach der ersten. Injektion der ADS, sobald Diurese voll im Gange und gleichmäßig. Registrierung der ausgeschiedenen Urinmenge mittels elektrischem Tropfenzähler auf Rußkymographion
Reaktionsformel:	Prozentuale Diuresehemmung in der 2. Dreiminutenperiode nach der Injektion im Vergleich zur Dreiminutenperiode vor der Injektion.
Empfindlichkeit:	0.005 mE pro Tier. Dosisunterscheidung von 0.005 - 0.040 mE.
Autor:	Schröder und Rott 1959 (704)
Versuchstier:	weibliche Ratte
Applikation:	intravenös
Experim. Bedingungen:	Äthanolnarkose, Katheter
Wasserbelastung:	4.5 ml 12%iger Äthylalkohol pro 100 g Kgw., dann gleichmäßige Dauerinfusion von 6.6 ml 1%igem Alkohol pro Std., wenn Urinfluß voll im Gang ist (etwa 1 Std. nach erster Alkoholgabe); elektr. Tropfenzähler und Registrierung auf Rußkymographion

Reaktionsformel:	direkter Kurvenvergleich mit dem Standard. Vergleich der 7 min-Perioden vor und nach dem Nullpunkt (Nullpunkt liegt 1 1/2 min nach der Injektion).
Empfindlichkeit:	0.010 mE.

2) Diskussion der verschiedenen Versuchsmethoden

Die oben angeführten biologischen Versuchsmethoden zur Bestimmung des antidiuretischen Hormons unterscheiden sich in vielen Einzelheiten. Darauf sind auch zum großen Teil die unterschiedlichen Ergebnisse zurückzuführen. Eine kritische Wertschätzung dieser Prozeduren kann zweckmäßig in eine Diskussion folgender Punkte eingeteilt werden:

Versuchstier

Hund und Kaninchen wurden früher vielfach als Versuchstier benutzt. Größere Tiere haben aber den Nachteil, daß sie für Reihenuntersuchungen zu umständlich und zu kostspielig sind. Außerdem sind wesentlich größere Injektionsmengen zur Erzielung eines Effektes notwendig.

Die Verwendung hypophysektomierter Tiere zum Versuch stößt auf die Schwierigkeit, daß die Herstellung eines idealen Diabetes insipidus-Zustandes nicht möglich ist.

Hunde haben den Nachteil, leicht Gewöhnung bei den Versuchen zu zeigen, d.h. sie reagieren auch auf Injektionen, die keine antidiuretischen Substanzen enthalten, bald mit einer Diuresehemmung bzw. Harnverhaltung (143). Auch sind Hunde manchmal sehr irritabel.

Die Verwendung von Kaninchen wurde wegen ihrer instabilen Glomerulusfiltrationsrate kritisiert (225). Auch sind Kaninchen ausgezeichnete Erzeuger von Antikörpern, eine Tatsache, die wiederholte Versuche mit artfremdem Material ausschließen kann. Schindl (700) lehnt Kaninchen als Testtiere wegen ihrer Irritabilität ab; jede Sympathicusreizung soll bei ihnen zu glomerulärer Ischämie führen.

Vereinzelt wurden auch Kröten als Versuchstiere verwandt (133, 497). Sie sind billig in Anschaffung und Haltung. Die Versuchsmethoden mit Kröten ergaben aber nicht die gleiche Empfindlichkeit für ADH wie neuerdings die Rattenversuche. Nach Jørgensen (444) ist der Wasserhaushalt der Kröte gegen ADH

aus dem HHL von Säugetieren ebenso empfindlich wie die Säugetierniere. Andererseits gilt auch für die Kröte, daß die sogenannte Brunnsche Reaktion durch die oxytocische Fraktion des Säugetier-HHL und nicht durch dessen antidiuretische Fraktion hervorgerufen wird, gegen das sie weitgehend unempfindlich ist. Aus diesem Grund scheinen Frosch und Kröte als Testtiere für ADH nicht geeignet (111, 351, 513, 603, 690).

Mäuse haben eine sehr instabile Glomerulusfiltrationsrate (625). Für cross-over Tests sind sie wenig geeignet, weil oft spontane Todesfälle während der Versuchszeit auftreten. Maximal können nur 0.05 ml Versuchsmaterial pro 10 g Maus injiziert werden, auch ist der Dosis-Wirkungsbereich sehr klein (363). Ferner bietet die intravenöse Injektion bei der Maus gewisse technische Schwierigkeiten. Aus diesen Gründen ist man weitgehend von der Maus als Versuchstier abgekommen.

Das am meisten verwandte Versuchstier für ADH-Bestimmungen ist die Ratte. Sie ist verhältnismäßig billig in Anschaffung und Haltung und am besten geeignet zur Bestimmung kleiner Mengen von antidiuretischem Hormon. Ein weiterer Vorteil ist, daß sie sich sehr rasch an den Menschen gewöhnt und schnell ihre Bissigkeit und Unruhe verliert. Bei richtiger Behandlung ist der Umgang mit Ratten nicht schwierig. Der Schwanz stellt eine ausgezeichnete Handhabe dar, gleichzeitig ist er der Ort der Wahl für intravenöse Injektionen. Mittels Äthylalkoholnarkose läßt sich die Ratte in einen optimalen Versuchszustand versetzen.

Trotz all dieser Vorteile wurde die Ratte als Versuchstier von manchen Seiten kritisiert. Buchborn (133) z. B. lehnt die Ratte ab wegen: 1) mangelhafter Spezifität (Substanzen im Serum und Harn wie Enteramin und Apoferritin z. B. sollen bei der Ratte zur Diuresehemmung führen; auch nach Luetscher (660) können Fremdstoffe im Versuchsmaterial wie Salze, Verunreinigungen und Bakterien aus Harnkonzentraten bei der Ratte Diuresehemmung hervorrufen); daneben soll Rattenblut schon eine antidiuretische Aktivität von 22 mE pro 100 ml Blut aufweisen. 2) Dissoziation, d.h. Hemmung der Diurese bei der Ratte, aber nicht beim Hund. 3) Reizbarkeit - schmerzhaft stimulierte, Lärm, Aufenthalt in ungewohnter Umgebung - rufen Diuresehemmung hervor.

Heller et al. (366) fanden, daß das antidiuretische Ansprechen von nicht narkotisierten Ratten auf intravenöse Dosen von Vasopressin mit der Jahreszeit variierte. Im Frühling und Sommer sprachen sie auf kleinere Dosen an, im Sommer war die Unterscheidung zwischen verschiedenen Dosen am besten, während die geringste relative Variabilität im Winter zu finden war.

Vorbereitung

Sehr unterschiedlich ist die Vorbereitung der Versuchstiere. Bei den meisten Methoden werden die Tiere nicht in einen idealen Versuchszustand gebracht, was mangelhafte Empfindlichkeit und Spezifität zur Folge hat.

a) Narkose

Bei den meisten neueren Versuchsmethoden werden die Tiere in Narkose versetzt. Damit wird ein leichteres Arbeiten erzielt und gleichzeitig die Wahrnehmung schädigender Reize ausgeschaltet. Theobald (762) konnte dagegen keine Unterschiede zwischen narkotisierten und nicht narkotisierten Hunden finden; die Wasserdiurese konnte beim Hund, gleichgültig, ob er unter Narkose stand oder nicht, durch afferente Nervenreize, die in ihrer Intensität vom Rasieren der Haut bis zur Lumbalpunktion variierten, gehemmt werden.

Als Narkotika wurden Chloralose (762, 763, 639), Paraldehyd (811), Morphinum (424), Urethan (424), Äthanol (24, 194, 411, 657, 617, 807, 704; usw.) verwendet. Morphin soll aber selbst einen antidiuretischen Effekt besitzen (169). Am meisten wurde Äthanol zur Narkose verwendet, weil er die Ausschüttung von endogenem ADH unterdrücken soll (223, 232, 435, 467, 749, 226) und dabei nicht die Empfindlichkeit der Tubuli auf exogenes antidiuretisches Hormon beeinflusst (749). Nachteilig für manche Versuchsmethoden ist, daß Äthanol eine beträchtliche Gefrierpunktsdepression bewirkt (837). Das Barbiturat Inactin soll mit der Wasserdiurese der Ratte nicht interferieren (837).

b) Wässerung

Die Herstellung eines idealen Diabetes insipidus-Zustandes ist nicht möglich. Es müssen daher Vorkehrungen getroffen werden, um die Ausschüttung endogenen ADH's durch physiologische oder unphysiologische Reize im Versuchstier herabzudrücken. Die physiologische Maßnahme hierzu ist die Wasserbelastung. Im Hydrationszustand wird kein endogenes ADH mehr ausgeschüttet, keine oder nur wenige Rezeptorstellen sind von endogenem ADH blockiert, und so kommt es zur Diurese. Der richtige Wässerungszustand stellt daher den idealen Ausgangspunkt für die ADH-Testung dar. Die Verwendung von Salz- und Glucoselösung zur Hydratation, die von einigen Autoren statuiert wurde (322, 424, 741, 268), erscheint irrational. Die Hydratation, die zur Unterdrückung der Ausschüttung endogenen ADH's empfohlen wird, variiert etwas. Die Angaben für Ratten sind 5-7% des Körpergewichtes (168, 807), 8% (194, 837); für Hunde 8% (25), 15-23% (537). Beim Menschen bewirkt eine Wasserbeladung von ungefähr 2% des Körpergewichtes eine minimale os-

motische Konzentration des Urins (701, 668). Höhere Wasserladungen verlängern nur die Dauer der Diurese. Einige Autoren berichteten von Änderungen der Vasopressinempfindlichkeit bei Ratten im Verein mit Änderungen der Wasserbelastung (194, 776). Ginsburg und Heller (295) fanden eine konstante Empfindlichkeit bei einer Wasserbelastung von 6-9% des Körpergewichtes bei Ratten. Nach Dettelbach et al. (189) wird die Empfindlichkeit der Ratte auf Wasserbelastung deutlich durch die Stadien des Östruszyklus beeinflusst.

Zusätzlich zur Wässerung stellt die Narkose mit Äthylalkohol eine sehr brauchbare Unterdrückung der ADH-Ausschüttung dar, was ja in den meisten Versuchsmethoden heute angewandt wird (z. B. 24, 194, 767, 807). Es muß darauf hingewiesen werden, daß die Unterdrückung der Ausschüttung von endogenem ADH bei den Versuchen, die über mehrere Stunden laufen, aufrechterhalten werden muß, d. h. die Konzentration des Wassers im Blut darf nicht in einen Bereich abfallen, der auch nur die Ausschüttung eines kleinen Betrages von ADH zuläßt (768). Die Wasserbelastung muß also konstant bleiben, was in idealer Weise durch Nachgabe von Wasser mittels Magensonde in der Urinausscheidung entsprechender Menge geschieht. Dies wurde bei der Methode von Dicker (194) mit einem sehr komplizierten Apparat (109) bewerkstelligt. Einfachere Apparaturen wurden von Dettelbach (188), Robinson et al. (657), Thorn (767) und Paulisch (617) beschrieben. Es zeigte sich aber, daß die einfache Wassernachgabe ohne Apparatur den gleichen Zweck erfüllt (295, 411, 349, 48, 807). Meistens wurde in diesen Fällen pro 4 ml ausgeschiedenen Urins 4 ml Wasser bzw. Alkohollösung mittels Schlucksonde nachgegeben. Abzulehnen ist dagegen die konstante Wasserinfusion, wie sie von Schröder und Rott (704) angewandt wurde, da es im Versuch zu Änderungen der Urinausscheidung kommt und so leicht eine Überwässerung eintreten kann. Jaenike et al. (431) wiesen darauf hin, daß die Dauer des überhydrierten Zustandes ein kritischer Faktor bei der Entstehung eines reduzierten Ansprechens der Niere auf Vasopressin darstellt.

c) Operative Maßnahmen

Eine exakte Versuchsmethode muß die intravenöse Applikation des Versuchsmaterials und eine exakte Urinbestimmung gewährleisten. Es hat sich gezeigt, daß alle anderen Applikationsarten außer der intravenösen zu großen Schwankungen unterworfen sind. Ebenso ist die Bestimmung des durch spontane Blasenentleerung oder durch Blasenandrückung ausgeschiedenen Urinvolumens sehr ungenau, weil es dabei zu unterschiedlicher Blasenentleerung kommt. Aus diesem Grunde wurden neue Versuchsmethoden entwickelt, die aber zum Teil kleinere und größere operative Eingriffe zur Vorbereitung erforderten. Erwähnt

sei hier z.B. die Urethraplastik (762, 680) oder die Anlegung einer Blasen-fistel (564) beim Hund oder der suprapubische Blasenschnitt bei der Ratte (24, 44, 48, 349, 617, 767). Es muß hierbei bedacht werden, daß diese operativen Maßnahmen, auch wenn sie in Narkose ausgeführt werden, eine gewisse Irritation und Belastung für das Versuchstier darstellen. Das gleiche gilt für die operative Freilegung von Venen, wie z.B. die Präparierung der V.femoralis (435, 188), der V.jugularis (268, 48, 767) oder der V.saphena (411). Aus diesem Grunde ist den Methoden, bei denen eine direkte Blasenkatheterisierung (331, 194, 704, 807) und Venenpunktion (704, 807 usw.) angewandt wird, der Vorzug zu geben.

Applikation und Art des Testmaterials

Beim Vergleich der verschiedenen Applikation des Testmaterials ist auch die verschiedene Natur des Testmaterials zu beachten. In den meisten Fällen bestand das Testmaterial aus Blutserum oder Plasma, Ultrafiltrationen von Serum oder Plasma, Urin und Urinverdünnungen und aus Extrakten aus Vollblut oder Urin, während das Vergleichsmaterial meistens in physiologischer Kochsalzlösung injiziert wurde.

Die Ergebnisse der ADH-Testung variieren gemäß den verschiedenen Injektionsarten weit (596, 194, 296, 241). Subcutane, intramuskuläre, intraperitoneale und intravenöse Injektionsverfahren wurden angewendet. Aber nur die intravenöse Applikation scheint verbindlich zu sein. Page (611) wies darauf hin, daß die Spannung, die im Gewebe durch die subcutane Injektion des Testmaterials hervorgerufen wird, Schmerz hervorrufen kann, der dann zur Ausschüttung von ADH führen kann. Holecsek und Charvat (159) lehnten subcutane und intraperitoneale Injektion von Testmaterial ab, weil das eingespritzte Serum in den Geweben unter Freisetzung verschiedener Polypeptide abgebaut werden kann, die dann unspezifische antidiuretische oder pressorische Wirkungen verursachen können. Nach Noble et al. (598) vermehrt die subcutane Injektion von Blutextrakten die antidiuretische Wirkung. Dicker und Ginsburg (197) konnten dagegen in ihren Experimenten keine solche vermehrende Wirkung feststellen. Van Dyke et al. (225) erklärten, daß antidiuretisches Hormon nicht stabil im Serum ist und daß es daher wichtig ist, eine intravenöse Technik bei der Prüfung von antidiuretischem Hormon in Körperflüssigkeiten anzuwenden. Stabile antidiuretische Substanzen nicht neurohypophysären Ursprungs sollen relativ inaktiv sein, wenn sie intravenös verabreicht werden (197, 24, 194). Bei intraperitonealer Injektion könnten die Versuchssubstanzen an ein Protein gebunden werden, das in der Peritonealhöhle vorhanden ist (768). Injektion von Vasopressin in großen Dosen ruft Vasokonstriktion hervor und ver-

zögert so seine eigene Resorption. Ein Unterschied in der antidiuretischen Wirkung von Arginin- und Lysinvasopressin wurde nach intravenöser Injektion in Hunde und Ratten gefunden, aber nicht bei subcutaner Injektion in Ratten (767, 229). Auf das Fehlen einer Übereinstimmung zwischen intravenöser, intraperitonealer oder subcutaner Injektion, wenn ADH-haltiges Serum oder anderes Material untersucht wurde, wurde von einigen Autoren hingewiesen. Nach Ames und van Dyke (24) enthielt das Serum, das von mit Äther narkotisierten, adrenaletomierten Ratten durch Dekapitieren gewonnen wurde, beim intravenösen Versuch ein Äquivalent von 0,2 mE Pitressin pro ml, dagegen 5 mE pro ml beim intraperitonealen Versuch. Lewis (516) zeigte, daß Serum von dehydrierten Personen bei intravenöser Reinjektion in die hydrierten Spender weniger als 10% der antidiuretischen Wirkung zeigte, als es bei intraperitonealer Injektion in Ratten der Fall war. Als Erklärung für die starke Wirkung von Serum oder Plasma bei subcutaner oder intraperitonealer Injektion wurde das Freiwerden eines antidiuretischen Peptids durch Proteolyse aus den Serumproteiden oder eine Modifizierung des injizierten Proteins durch die Lymphknoten angenommen (172). Thioglykollat hat einen antidiuretischen Effekt, wenn es subcutan oder intraperitoneal injiziert wird (23). Da diese Substanz oft zur Inaktivierung von ADH benutzt wurde, ist es offensichtlich, wie diese Injektionsverfahren einen falschen Eindruck dieser Reaktion geben konnten (768). Die Bedeutung der Benutzung gleicher Injektionsvolumina bei der Testung verschiedener Mengen von Standard oder Unbekanntem wurde von Ginsburg et al. (298) betont.

Standard

Die Verwendung verschiedener Standarde bei der Testung von antidiuretischem Material birgt weitere Fehlermöglichkeiten in sich. Der gewöhnlich am meisten benutzte Standard war Pitressin. Wie schon erwähnt, können Einwände gegen die Benutzung dieses Standards erhoben werden, weil Pitressin aus einer Mischung zweier chemisch verschiedener Vasopressine besteht und zusätzlich kleine Mengen von Oxytocin und einer histaminähnlichen Verunreinigung enthält (754).

Index

Als Wirkungsindex wurden die folgenden Prinzipien angewandt:

- a) Die Injektion der antidiuretischen Substanz erfolgte gleichzeitig mit der Wässerung, und es wurde die Zeit bis zum Eintritt der maximalen Diurese bestimmt (z. B. 140).
- b) Änderungen in der Ausscheidung von Salzen, Natrium oder Chlor (z. B. 639, 322, 32).

c) Änderungen in der Menge des Urinflusses (z.B. 25, 435, 194, 741).

d) Änderungen in der Wasserkonzentration bzw. Dichte des Urins (z.B. 168, 767, 331).

Schwerwiegende Einwendungen wurden gegen die drei ersten Methoden (a, b, c) erhoben. Wie früher diskutiert wurde, werden widersprechende Auffassungen über die Wirkung des ADH bezüglich der renalen Ausscheidung von Natrium, Kalium und Chlor gefunden.

Änderungen von beträchtlicher Größe im Urinfluß begegnen bei Tieren mit aufrechterhaltener Hydratation (25, 562, 767), bei welchen kein Anlaß vorliegt, an im Blut zirkulierendes endogenes ADH zu glauben. Nach Schröder und Rott (704) können sich die halbstündlichen Urinportionen selbst bei ganz konstanten Versuchsbedingungen bis zu 25% voneinander unterscheiden, so daß allein dadurch der Aussagewert bei alleiniger Bestimmung der Urinausscheidung erheblich eingeschränkt werden soll. Nelson und Woods (592) studierten die Urinausscheidung bei 100 Mäusen nach intraperitonealer Gabe von 5 ml destilliertem Wasser pro 100 g Körpergewicht und stellten dabei eine Streuung von 0-200% in der Ausscheidung des injizierten Wassers in einem bestimmten Zeitabschnitt fest.

Das Urinvolumen ist primär durch die Salzausscheidung bestimmt (65, 118), welche wiederum von der Filtrationsmenge, der tubulären Rückresorption und dem intratubulären Druck beeinflusst wird. Verwendung der Urinvolumenänderung als Index der ADH-Aktivität würde das Ansprechen auf Substanzen registrieren, die solche Wirkungen besitzen, aber nichts mit ADH gemeinsam haben (768). Gegen die Hinweise, daß solche Änderungen des Urinvolumens durch das Messen der Kreatininclearance als Indikator der Glomerulusfiltrationsrate und durch das Fehlen einer Veränderung dieses Parameters ausgeschlossen wurde (25), wandte Thorn (768) ein, daß die Clearancebestimmungen über lange Zeiträume ausgeführt wurden, während die Fluktuationen des Urinvolumens über kurze Zeiträume stattfinden, und daß daneben die Bestimmung der Glomerulusfiltration selbst eine beträchtliche Fehlerbreite besitzt.

Nach Thorn (768) scheint daher die Benutzung der Wasserkonzentration des Urins als Index der ADH-Aktivität der spezifischste zu sein. Die einzige bekannte Substanz, die diese Wirkung hat, ist das antidiuretische Hormon. Richtig wird die Wasserkonzentration des Urins durch die Bestimmung der Urinosmolarität gemessen. Jedoch Messungen der Urindichte scheinen, wenn Vergleiche bei kleinen Tieren angestellt werden und wenn man beachtet, daß ADH keine Wirkung auf die Salzausscheidung beim hydrierten Tier hat (120,

768, 718), gültige Annäherungswerte für die Wasserkonzentration im Urin zu sein. Auch Crawford und Pinkham (168) betonten, daß die Bestimmung der Urindichte verbindlicher als die Bestimmung des Urinflusses ist, weil Änderungen im spezifischen Gewicht des Urins nur Änderungen in der Wasserrückresorption im distalen Tubulus reflektieren, die bekanntlich nur durch ADH verursacht werden (48).

Empfindlichkeit der Versuchsmethoden

Die Empfindlichkeit der angeführten Versuchsmethoden variiert weit. Hier sollen nur die höchsten Empfindlichkeitswerte, die bei den einzelnen Versuchstieren erzielt wurden, aufgeführt werden. Die Empfindlichkeit wurde als gleichwertig zu folgenden Dosen Pitressin bzw. Vasopressin angegeben:

- Hunde: 0.4 mE pro Tier (331); 0.33 mE pro Tier (680); 0.25 mE pro Tier (762, 25); 0.1 mE pro Tier (332).
- Kaninchen: 0.25-0.5 mE pro Tier (811); 0.2-0.3 mE pro Tier (268); 0.1 mE pro Tier (524).
- Maus: 20 mE pro 10 g (592); 0.01 mE pro 10 g Tier (363).
- Kröte: 0.01 mE pro 10 g Tier (133); 0.005 mE pro 10 g Tier (497).
- Ratte: 0.0125 mE pro 100 g Ratte (295); 0.02 mE pro Tier (24, 435); 0.015 mE pro Tier (411); 0.01 mE pro Tier (704, 657); 0.0035 mE pro 100 g Tier (194); 0.005 mE pro Tier (807); 0.004 mE pro Tier (188).

Beim Vergleich der Empfindlichkeit der verschiedenen Versuchsmethoden geht klar hervor, daß die Methoden mit Ratten als Versuchstier die größte Empfindlichkeit erreichten.

3) Extraktionsmethoden für Adiuretin aus Blut und Urin

Zum Nachweis des antidiuretischen Hormons im Blut und Urin dient im allgemeinen die Injektion von Plasma, Serum oder Urin in das Versuchstier. Da aber die einfache Injektion dieser Substanzen die Möglichkeit der Konzentrierung entbehrt, wurden mit der Zeit verschiedene Extraktionsmethoden entwickelt.

Extraktionen aus Vollblut:

Schon 1933 fand Stehle (739) 96%igen Äthylalkohol als bestes Lösungsmittel für die pressorischen und oxytocischen Prinzipien bei der Reinigung und Tren-

nung aus dem Neurallappen. 1934 beschrieben dann Marx und Schneider (561) eine Methode zur Extraktion von Hypophysenhinterlappenhormonen aus dem Blut, wobei Methyl- und Äthylalkohol als Lösungsmittel benutzt wurden. Abzentrifugieren und Einengen führten zu einem Extrakt, der bei 100 ml Blut als Ausgang ungefähr 5-10 mE pressorische Aktivität zeigte.

Melville (564) versetzte in seiner 1937 veröffentlichten Methode die Blutproben mit dem neunfachen Volumen an 80%igem Äthylalkohol, säuerte die Mischung mit normaler Schwefelsäure an, filtrierte und engte das Filtrat im Wasserbad und Exsikkator sukzessive bis zur Trockenheit ein, löste den Bodensatz in destilliertem Wasser und neutralisierte das Ganze vor der Injektion. Größere Ausgangsmengen wurden wiederholt diesem Extraktionsprozess unterzogen. Kontrollen mit künstlichem Zusatz von Pitressin zu den Blutproben ergaben ein fast vollständiges Wiederfinden im Extrakt. Stehen des Extraktes für 7 Tage zeigte keinen nennenswerten Verlust an antidiuretischer Aktivität.

Eine Modifikation dieser Methode von Melville gaben Bisset, Lee und Bromwich (92) 1956 an. Sie fanden aber nur etwa 1/3 der dem Blut zugesetzten HHLH-Menge im Extrakt wieder. Ein großer Teil der Aktivität ging beim Evaporieren der Extrakte zur Trockenheit bei 40 Grad C verloren. Ein Jahr später veröffentlichten Bisset und Lee (90) ihre verbesserte Extraktionsmethode. Der Hauptunterschied zur alten Methode von Melville (564) bestand nur noch in der Zwischenschaltung einer Dialyse des Extraktes gegen fließendes Leitungswasser vor der Neutralisierung und Injektion. Bisset und Lee fanden mit ihrer verbesserten Methode ungefähr 3/4 des zugesetzten Betrages an antidiuretischem Hormon wieder.

Extraktionen aus Plasma und Serum:

Auf Grund der Auffassung, daß die HHLH durch die Anwesenheit von Protein in ihrer Wirkung vermindert werden und daß sie schon bei leicht alkalischer Reaktion zerstört werden, unterzogen Anselmino und Hoffman (30, 31, 32) Plasma einer Ultrafiltration durch essigsäure Kollodiumfilter oder Porzellanfilter, die in 8%ige Eisessigkollodiumlösung eingetaucht worden waren. Das Filtrationsgerät wurde zur Filtrationsbeschleunigung an die Wasserstrahlpumpe angeschlossen. Damit wurde das Plasma auf 1/3 eingengt. Diese Methode wurde auch von anderen Autoren gehandhabt, die bestätigten, daß bei dieser Ultrafiltration künstlich zugesetztes HHLH quantitativ nicht verloren geht (824, 561, 514). Dagegen konnten Theobald (763), Byrom und Wilson (144), Hurwitz und Bullock (422) das zugesetzte HHLH nach der angegebenen Ultrafiltration nicht wiederfinden. Auch Thorn und Silver (772) statuieren, daß das Kollodiumfilter ADH zurückhält.

Taubert und Henn (757) und Taubert und Pfeffer (758) stellten Ultrafiltrate aus Serum her unter Verwendung von Überdruck. Sie benutzten dazu das Ultrafiltrationsgerät von Sparmann und Schneider (734), mit dem Serum mittels eines Stickstoffdrucks bis zu 40 Atmosphären ultrafiltriert wurde. Obwohl die mittlere Porenweite der verwendeten Membranen so beschaffen ist, daß Moleküle bis zum Molekulargewicht 10 000 theoretisch filtriert werden können, muß es als sehr zweifelhaft angesehen werden, daß ADH auf Grund seiner Adsorptionsneigung quantitativ ins Filtrat übergeht.

Extraktionen aus Urin:

Teel und Reid (760) säuerten den Urin mit 2%iger Essigsäure an. Elektrolyte und Harnstoff wurden durch dreistündige Dialyse gegen fließendes Wasser verringert. Die dabei benutzte Zellophanmembran sollte nicht für ADH durchlässig sein unter den gegebenen Versuchsbedingungen. Nach der Dialyse wurde der Urin konzentriert. Sehr eiweißhaltiger Urin wurde vor der Dialyse durch Erhitzen im Wasserbad auf 80 Grad C und Zentrifugieren deproteinisiert.

Noble, Rinderknecht und Williams (598) extrahierten antidiuretisches Hormon aus dem Urin mittels Adsorption an Zinkferrozyanid. Bei diesem Verfahren wurden 80% des zugefügten ADH wiedergefunden.

Grollman und Woods (309) gaben eine Extraktionsmethode an, bei der das antidiuretische Hormon an Aktivkohle adsorbiert wird. Bei dieser Methode waren aber weniger als 10% des zugesetzten ADH wieder nachweisbar.

Bisset und Lee (91) wandten ihre oben beschriebene Extraktionsmethode für ADH auch zur Extraktion aus dem Urin an. Die Ergebnisse waren hierbei aber um rund 25% schlechter als bei der Blutextraktion.

Ein Vergleich der verschiedenen Extraktionsmethoden für ADH aus dem Urin wurden von Jessup, Taylor und Noble (437) zusammengestellt.

4) Menge des im Blut kreisenden Adiuretins

Die Mannigfaltigkeit der Extraktions- und biologischen Testmethoden drückt sich auch in der Buntheit der gewonnenen Ergebnisse aus. Die Ursache für die oft unbegreiflich hohen ADH-Funde ist vor allem in unzulänglichen Testmethoden zu suchen. Als andere Gründe wurden die experimentellen Bedingungen, unter denen die Blutproben erhalten wurden, angeführt. Äther- (296, 24, 245) und Pentobarbitonnarkose (102, 293) sollen z.B. die Neurohypophyse stimulieren, genauso der Blutentzug (296, 24, 293) selbst. Daneben soll auch der

Schmerz und die Aufregung bei der Blutentnahme eine große Rolle spielen (361).

Von zahlreichen Autoren wurde die Frage diuresehemmender Substanzen nicht neurohypophysären Ursprungs angeschnitten. Croxatto (172) verfaßte eine Abhandlung über Polypeptide mit HHL-ähnlichen Wirkungen. Dochios und Dreiffuss (213) beschrieben antidiuretische Substanzen im Blut.

Nach Croxatto et al. (173) wird eine antidiuretische Substanz gebildet, wenn Pepsin auf Plasma oder gewisse Plasmafraktionen einwirkt. Ferner stellten Croxatto et al. (175, 177) Überlegungen an, daß nicht nur Renin, sondern auch gewöhnliche proteolytische Enzyme, wie z.B. Pepsin, aus den Plasmaproteinfractionen eine antidiuretische Substanz entstehen lassen oder freisetzen können. Croxatto et al. (174) erhielten bei der Ratte prompte Antidiurese durch 5-Oxytryptamin (Enteramin, Serotonin). Nach Ersparmer und Sala (241) soll dieser Stoff im Serum der meisten Spezies in einer Menge vorhanden sein, die im Rattentest eine deutliche Hemmung ergibt. Ersparmer (240) propagierte die antidiuretische Wirkung von Serotonin und glaubte, daß es sich bei dieser Substanz um ein wirkliches antidiuretisches Hormon handelte. Dagegen stellte Page (611) fest, daß der mit der subcutanen Injektion von Serotonin verbundene Schmerz zur Ausschüttung endogenen antidiuretischen Hormons führen kann, denn bei intravenöser Injektion beim Hund konnte er keinen antidiuretischen Effekt finden. Diese Auffassung wurde auch von anderen Autoren (6, 768) unterstützt.

Miller und Bogdonoff (570) statuierten, daß Insulin während osmotischer Diurese einen antidiuretischen Effekt hat. Auch bakterielle Verunreinigungen wurden als Ursache einer Veränderung des wahren antidiuretischen Plasmatiters angesehen (173).

Nach Baez et al. (38) besitzt das vasodepressorische Material (VDM), das von Mazur und Shorr (563) als Ferritin identifiziert wurde, antidiuretische Eigenschaften. Diese Substanz, die von der Leber abgegeben wird, soll aber normalerweise nicht oder kaum in der Blutbahn vorkommen. Die antidiuretische Wirkung von Ferritin soll durch eine Stimulation des HHL mit nachfolgender ADH-Ausschüttung zustandekommen (38).

Von zahlreichen Autoren wird darauf hingewiesen, daß stabile antidiuretische Substanzen nicht neurohypophysären Ursprungs relativ inaktiv sind, wenn sie intravenös gegeben werden (197, 24, 241, 194).

Alle diese Faktoren sind bei der Wertschätzung und beim Vergleich der ver-

schiedenen Angaben über die Menge des im Blute kreisenden antidiuretischen Hormons zu berücksichtigen.

Die antidiuretische Substanz im Blut des Hundes wurde von Melville (564) mit etwa 0.1 mE ADH pro ml angegeben. Baratz und Ingraham (48) gaben 0.014 - 0.305 mE / ml Plasma an; wenn ein Viertel des Blutvolumens entzogen wurde, erhöhte sich dieser Wert auf 0.501 - 3.814 mE / ml. Blackmore und Chester (95) fanden 0.045 - 0.105 mE ADH / ml Plasma nach 24 Stunden Durst. Walker (811) und Hare, Hickey und Hare (331) konnten keine antidiuretische Aktivität im Blut normaler Hunde und Kaninchen nachweisen.

Thorn und Silver (772) fanden im Serum von Ratten, das unter Äthernarkose oder nach Injektion hypertonscher Kochsalzlösung gewonnen wurde, eine antidiuretische Konzentration von 1 - 3 mE Pitressinäquivalent pro ml Serum. Zu gleichen Ergebnissen kamen Ginsburg und Heller (296) nach violenter osmotischer Stimulierung der Tiere. Mirsky et al. (573) fanden im Plasma normaler Ratten eine ADH-Konzentration von 0.184 mE / ml, nach 24 Std. Durst 0.297 mE, nach mildem elektrischem Schock für 2 min 0.643 mE, nach Lärm (Sirene 4 min) 0.368 mE, bei fremder Umgebung für 1 min 0.239 mE, für 2 min 0.573 mE / ml. Lloyd und Pierog (533) fanden bei Ratten 0.001 bis 0.4 mE ADH pro ml; Robinson und MacFarlane (657) gaben 0.025 - 0.08 mE pro ml an, bei Hitzeaussetzung verdreifachte sich der ADH-Titer; von Giebre und Eversole (258) wurden Titer bis zu 0.180 mE Pitressinäquivalent pro ml Serum berichtet, wenn das Blut durch Herzpunktion unter Äthernarkose gewonnen wurde. Dicker (194) fand während Äther- oder Chloralosenarkose bis zu 0.1 und mehr mE / ml antidiuretische Aktivität im Rattenblut, dagegen konnte kein ADH bei Äthanolnarkose nachgewiesen werden. Ames und van Dyke (24) statuierten, daß Ratten Serum weniger als 0.02 - 0.04 mE / ml an antidiuretischer Aktivität enthält.

Da die venöse Hauptdrainage des Gehirns und der Hypophyse bei der Ratte über die V. jugularis ext. geht (308), wurden zahlreiche Versuche mit Jugularis-venenblut angestellt.

Ginsburg und Heller (296) fanden die höchste antidiuretische Aktivität bei der Ratte im Blute der V. jugularis ext. Bei normalen Ratten wurde aber auch hier keine antidiuretische Aktivität gefunden, d.h. der ADH-Spiegel mußte unter 0.1 mE / ml Blut liegen; dagegen wurden 0.2 mE ADH / ml gefunden, wenn das gleiche Volumen unter Äthernarkose gewonnen wurde. Auch Plasma von der V. jugularis ext. von Schafen und Mäusen enthielt mehr antidiuretische Aktivität als Plasma von anderen Stellen. Ames et al. (25) fanden im V. jugularis ext.-Blut bei Ratten nach intracarotider Injektion von hypertonscher Koch-

salzlösung 0.1 mE ADH / ml, dagegen nichts in den Kontrollversuchen.

Dicker und Ginsburg (197) konnten bei subcutaner Injektion keine signifikante antidiuretische Aktivität im heparinisierten Plasma von normalen und dehydrierten Ratten finden. Serum von normalen Ratten besaß jedoch eine ausgesprochene antidiuretische Aktivität von 0.75 mE / ml. Serum aber nicht Plasma inaktivierte Vasopressin. Diese Inaktivierung konnte durch Hitzekoagulation aufgehoben werden. Es ist daher wahrscheinlich, daß die antidiuretische Eigenschaft normalen Rattenserums während der Blutkoagulation entsteht. Die antidiuretische Substanz des Serums ist somit nicht neurohypophysären Ursprungs. Bei intravenöser Versuchstechnik konnten Dicker (194) und Ames und van Dyke (24) dagegen keinen Unterschied zwischen Plasma und Serum feststellen.

Der hohe Wert von 10 mE ADH / ml Serum wurde von Perry und Tyls (619) für den Menschen angegeben. Lloyd und Lobotsky (532), Slessor (722), Hawker (341) und Stein et al. (742) fanden im Serum oder Plasma des Menschen eine antidiuretische Aktivität entsprechend 0.24 - 5.5 mE ADH / ml. Nach Melville (564) betrug die antidiuretische Substanz mehr als 0.1 mE / ml; in etwa der gleichen Größenordnung liegen die Befunde von Buchborn (134), der im Plasma von normalen, hydrierten und dehydrierten Personen je nach der Serumosmolarität 0.01 - 0.22 mE ADH/ml fand. MacFarlane und Robinson (553) gaben für den Menschen 0.037 mE ADH / ml Blut an.

Robinson et al. (656) untersuchten den ADH-Spiegel der Frau. Bei der Nichtschwangeren konnten sie keine antidiuretische Aktivität nachweisen, d.h. weniger als 0.0125 mE ADH / ml Blut; bei der Schwangeren im letzten Trimester fanden sie dagegen 0.038 mE / ml, unter der Geburt 0.042 mE, im Wochenbett 10 min vor dem Stillen 0.035 mE und 10 min nach dem Beginn des Stillens 0.066 mE ADH / ml.

Bisset und Lee (91) konnten in 13 untersuchten Fällen nie antidiuretische Aktivität im Extremitätenblut finden, obwohl die Versuchsmethode in der Lage war, 0.001 - 0.015 mE ADH / ml Blut zu entdecken. Auch im Jugularplasma konnten Heller und Schnieden (370) und Bisset, Lee und Bromwich (92) beim Menschen keine antidiuretische Aktivität entdecken, d.h. sie war geringer als 0.012 - 0.02 mE / ml. Bisset und Lee (91, 506) konnten dagegen antidiuretische Aktivität nach dem Rauchen von 3-6 Zigaretten feststellen. Die ADH-Menge soll dabei bis zu 0.04 mE pro ml Blut betragen haben.

Lewis (517) berichtete im menschlichen Serum nach 12 Std. Durst einen ADH-Spiegel von 2 mE / ml. Stein et al. (741) fanden nach 10 Std. Durst im

menschlichen Plasma 0.153 - 0.56 mE / ml. Charvat und Holecek (159) konnten beim normalen Menschen kein ADH nachweisen, d.h. weniger als 0.01 mE / ml Serum; bei Durst und Dehydratation dagegen 0.015 - 0.02 mE / ml. Vorherr und Friedberg (807) konnten im Plasma oder Serum von normalen Personen, bei der Wasserdiurese oder nach 24 Std. Durst, weder diuretische noch antidiuretische Substanzen nachweisen, d.h. weniger als 0.005 - 0.01 mE ADH / ml.

Nach den Untersuchungen Theobalds (763) verursachen 10 mE Pitressin beim Menschen eine maximale Antidiurese. Nimmt man an, daß diese Menge auf das Plasmavolumen beschränkt bleibt, so sind bei physiologischer Antidiurese nicht mehr als 0.002 mE ADH pro ml Blut zu erwarten (492). Die Angaben von Croxatto et al. (173, 174, 177), Stein et al. (742), Vera et al. (789) etc. sind daher als viel zu hoch anzusehen.

Nach Dicker (195) werden 0.003 - 0.015 mE ADH pro min und pro 100 g Ratte sezerniert. Daraus und aus der Konstanten, die aus der Gleichung für die Clearance von ADH von Ginsburg und Heller (297) erhalten wird, kalkulierte Heller (361), daß die korrespondierende Konzentration von ADH im Rattenblut 0.0008 - 0.0032 mE pro ml Blut oder 0.005 - 0.019 mE im gesamten Blutvolumen beträgt. Diese Zahlen scheinen zutreffend zu sein, da sie in der gleichen Größenordnung liegen wie die minimale antidiuretische Dosis.

Nach den Versuchen von Schroder und Rott (704) ist anzunehmen, daß sich das ADH nicht nur im Plasma, sondern auch außerordentlich rasch in anderen Lösungsräumen des extrazellulären Raumes verteilt. Geht man von dieser Erkenntnis aus, so wären zum Zeitpunkt der Antidiurese im menschlichen Plasma weniger als 0.001 mE ADH / ml zu erwarten.

TEIL III

1) Eigene Experimente zum Nachweis von Adiuretin im Blut

Als Ausgangspunkt zum Studium der ADH-Menge im Blut schien uns die von Bisset und Lee (90) angegebene Extraktionsmethode für ADH aus Vollblut die geeignetste, da hier keine größeren Verluste als 25% auftreten sollten. Wie schon früher erörtert wurde, sind Extraktionsverfahren der einfachen Injektion von Serum oder Plasma zur ADH-Bestimmung vorzuziehen, weil beim Extrahieren eine Konzentrierung des Hormons möglich ist. Die im Blut zu erwartenden Mengen an antidiuretischem Hormon sind nach neueren Untersuchungen (492, 704, 159, 807) so gering, daß sie auch mit der empfindlichsten biologischen Testmethode ohne Konzentrierung nicht nachgewiesen werden können.

Das erste Ziel dieser Arbeit war es nun, die von Bisset und Lee (90) angegebene Extraktionsmethode mittels der feinempfindlichen ADH-Testmethode von Vorherr und Friedberg (807) hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit zu prüfen. Der nächste Schritt war die Untersuchung und Feststellung des ADH-Spiegels im Blut von normalen Personen männlichen und weiblichen Geschlechtes und während und nach gynäkologischen Operationen.

Der Grund für die Untersuchung des antidiuretischen Hormons im Blut während und nach Operationen war die bekannte chirurgische Erfahrungstatsache, daß während und nach größeren Operationen die Urinausscheidung vermindert ist. Abhängig von der Schwere und der Dauer des operativen Eingriffes und z. T. auch abhängig von der täglichen Flüssigkeitszufuhr soll diese postoperative Oligurie bis zum 7.-8. postoperativen Tag andauern können (263).

Howlett und Browne (419) stellten auch bei Ratten nach chirurgischem Trauma eine beträchtliche Verminderung der Urinausscheidung fest. Nach Le Quesne (633), Silvette und Britton (719) und Cline et al. (163) wird diese postoperative Oligurie durch die Ausschüttung großer Mengen von antidiuretischem Hormon verursacht.

Zuspan et al. (850) berichteten das vermehrte Auftreten eines diuresehemmenden Faktors im Urin nach Operationen. Die Vermehrung der antidiuretischen Aktivität im Urin stand in Relation zur Größe des Eingriffes. Eisen und Lewis (235) fanden in einer großen Anzahl von 24-Stunden-Urien nach chirurgischen Eingriffen antidiuretische Aktivität, die sie dem antidiuretischem Hormon zuschrieben. Die antidiuretische Aktivität gaben sie mit 0.3-0.6 mE

ADH pro ml Urin an. Friedberg und Vorherr (263) fanden während und nach Operationen 0.06 - 0.12 mE ADH pro ml Urin; dieser Betrag nahm bis zum 4.-5. postoperativen Tag langsam ab und war dann nicht mehr nachzuweisen. Nach den Untersuchungen von Le Maire et al. (507) am Hund verstärkte intravenöse Chloraloseinjektion die Ausscheidung von ADH im Urin und operatives Trauma unter Chloralosenarkose vermehrte sie noch mehr.

Friedberg und Vorherr (263) fanden während und kurz nach Operationen im Blute eine antidiuretische Aktivität von ungefähr 0.01 mE ADH pro 0.5 ml Plasma. Dies sollte auf vermehrter Ausschüttung von antidiuretischem Hormon beruhen. Bisset, Lee und Bromwich (92) entnahmen innerhalb von 5-20 min nach Einsetzen der Narkose beim Menschen Blut aus der V. jugularis int. und extrahierten es. Antidiuretische Aktivität wurde nur in 4 von 11 Fällen entdeckt, die höchste Konzentration entsprach dabei 0.025 mE ADH pro ml.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Verfolgung der ADH-Antidiurese hinsichtlich Eintritt, Verlauf und Dauer. Auch wurde die Frage nach der Reproduzierbarkeit der antidiuretischen Effekte bei wiederholten Injektionen beim gleichen Tier in kurzen Abschnitten untersucht.

Nach Heintz und Schneider (349) tritt die stärkste Diuresehemmung meistens 10-15 min nach der Injektion auf. Nach Vorherr und Friedberg (807) ist die Diuresehemmung in der zweiten Dreiminutenperiode nach der Injektion am deutlichsten ausgeprägt. Die Änderung in der Urinausscheidung soll nach einigen Autoren (807, 188, 704) bereits 1-2 min nach Injektionsende auftreten. Nach Dicker (194) ist ein Intervall von 50-60 min zwischen den einzelnen ADH-Injektionen zur Vermeidung einer Tachyphylaxie notwendig. Dieses Intervall wurde auch von Schröder und Rott (704) eingehalten. Vorherr und Friedberg (807) fanden eine gute Reproduzierbarkeit der Effekte ohne Zeichen einer Tachyphylaxie bei mehrmaliger Vasopressingabe.

Nach Schröder und Rott (704) stoppt die Diurese 1 1/2 - 2 min nach der Injektion sofort, um bei einer Dosis bis zu 0.02 mE Vasopressin pro Tier nach etwa 7 min wieder den Ausgangswert zu erreichen. Nach Dettelbach (188) ist der ADH-Effekt in den meisten Fällen in 15 min abgeklungen. Baratz und Ingraham (48) fanden, daß die Diuresehemmung bei 0.03 und mehr mE/100 g Ratte 30-40 min anhielt. Bellens, Conard und Bastenie (69) beschrieben eine polyurische Phase im Anschluß an die ADH-Antidiurese.

Zur Methodik

Blutkollektion:

Die Blutproben wurden meistens nach Anlegen eines Stauschlauches aus Venen der oberen Extremität entnommen. Das Blut wurde in graduierten, silikonisierten Glasröhrchen aufgefangen, denen ein kleiner Tropfen Heparin (Präparat: Liquemin Roche, 5 ccm = 25 000 I.E.) zugesetzt worden war. Das Blut stammte von gesunden Personen beiderlei Geschlechtes im Alter von 16-65 Jahren und von Frauen in verschiedenen Stadien des Menstruationszyklus. Daneben wurden Blutproben während und nach größeren gynäkologischen Operationen entnommen.

Blutextraktion:

Bei der Blutextraktion wurde von der von Bisset und Lee (90) 1957 veröffentlichten Methode ausgegangen.

- 1) Das Blut wurde in einen Erlenmeyerkolben zur 9fachen Volumenmenge 80%igen Äthylalkohols, der mit 1 normaler Schwefelsäure unter Verwendung von Kongorot als Indikator bis zum Farbumschlag nach Blau angesäuert worden war, hinzugegeben.
 - 2) Die Mischung wurde heftig geschüttelt, in Zentrifugengläser umgefüllt und sofort 10 min lang bei 3500-4000 Umdrehungen/Min zentrifugiert.
 - 3) Der Überstand von 2) wurde durch Vakuumdestillation auf 10 ml oder weniger eingengt. Die Kolben wurden hierzu in ein Wasserbad mit der konstanten Temperatur von 46 Grad C gebracht und an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen.
 - 4) Das Konzentrat von 3) wurde 5 min lang bei 3500 U/min zentrifugiert.
 - 5 a) Der Rückstand von 4) wurde in einen mit konzentrierter Schwefelsäure gefüllten Vakuumexsikkator gebracht und bis auf 2-3 ml eingengt.
 - 6 a) Der Rückstand von 5) wurde mit destilliertem Wasser aufgenommen und in einer Zellophanmembran ("Cellophan"-Dialysierschlauch - Kalle) 45 min lang gegen fließendes Leitungswasser dialysiert.
 - 7) Die Proben wurden bis zum Versuch im Kühlschrank aufbewahrt, sofern sie nicht sofort getestet wurden. Unmittelbar vor dem Testversuch wurden sie mit normaler NaOH neutralisiert und mit 0.9%iger Kochsalzlösung auf 5 ml aufgefüllt.
- b) In Abwandlung der Methode von Bisset und Lee (90) wurden die Extrakte bis zur vollen Trockenheit im Exsikkator eingedampft, um den Alkohol zu eliminieren. Die Dialyse gegen Leitungswasser unterblieb. Das pulverisier-

te Extrakt in den Eindampfungsschälchen wurde mit destilliertem Wasser aufgenommen und zur Wahrung einer möglichst physiologischen Osmolarität je nach der Salzkonzentration mit destilliertem Wasser oder mit physiologischer Kochsalzlösung auf 5 ml aufgefüllt. Zur Determination des osmotischen Druckes wurde bei zahlreichen Extrakten der Gefrierpunkt bestimmt.

Testmethode:

Zur Austestung der Vasopressinmengen im Blut wurde die feinempfindliche Testmethode von Vorherr und Friedberg (807) verwandt. Als Testtiere wurden weibliche Albinoratten im Gewicht von 180 - 200 g genommen. Vor Versuchsbeginn erhielten die Tiere mittels Magensonde 3-4% ihres Körpergewichtes 12%igen Äthylalkohol und 10 min später 3% des Körpergewichtes 4%igen Äthylalkohol. Sobald die Narkose vollständig war - in der Regel 5-10 min nach der 2. Alkoholgabe - wurden die Tiere in Rückenlage mittels Heftpflasterfixierung der Pfoten auf einem Präparierbrett befestigt. Die Präparierbretter befanden sich unter 100 Watt-Lampen, um eine Auskühlung der narkotisierten Tiere zu vermeiden. Die Wasserbelastung wurde dadurch konstant erhalten, daß pro 3-5 ml ausgeschiedenen Urins die gleiche Menge an Wasser oder 2%igem Äthylalkohol (je nach der Narkosetiefe) mittels Polyvinylschlauch in den Magen nachgegeben wurde. Die Blase wurde mit einem Glaskatheter, der mit einem Polyvinylschlauch verbunden war, katheterisiert und der abtropfende Urin wurde mit einem elektromagnetischen Tropfenzähler auf einem Rußkymographion, das sich mit einer Geschwindigkeit von 1 cm / min bewegte, registriert. Die Rußkurven wurden anschließend fixiert. Die Injektionen erfolgten durch eine in der Schwanzvene liegende Kanüle Nr. 16, die mittels Heftpflaster am Schwanz fixiert war. Das Injektionsvolumen betrug 0.5 ml pro Tier und die Injektionsdauer jeweils 1 min.

Mit den Versuchen wurde begonnen, sobald die Diurese voll im Gang und gleichmäßig war, was in der Regel 40 - 60 min nach der ersten Alkoholgabe eintrat. Vor jeder Injektion wurde für mindestens 3 min die Urinausscheidung des Versuchstieres registriert. War die Vorlaufszeit gleichmäßig und betrug mindestens 2 Tropfen pro min, dann erhielt das Versuchstier zunächst eine Kontrollinjektion von 0.5 ml physiologischer Kochsalzlösung. Falls diese Injektion die Diurese nicht veränderte, wurde darauf ein Testeffekt mittels einer bekannten Vasopressinlösung gesetzt. Sprach das Tier ausreichend auf Vasopressin an, so erfolgte die Injektion des Testmaterials, die wieder von einer bekannten Vasopressinlösung-Injektion zwecks besserer Vergleichsmöglichkeit gefolgt wurde.

Die Auswertung der Versuche wurde in der folgenden Weise vorgenommen.

Die Zahl der Harntropfen in der Dreiminutenperiode vor der Injektion wurde mit der der 2. Dreiminutenperiode nach der Injektion verglichen. Die Diuresehemmung oder Hemmungsaktivität ist dann der Unterschied dieser beiden Dreiminutenperioden ausgedrückt in Prozenten der Vorperiode:

$$H = (a - b) / a \times 100$$

(H = Hemmung, a = Tropfenzahl der Vorperiode, b = Tropfenzahl der 2. Dreiminutenperiode)

An geeigneten Tieren wurden auch mehrere Extrakte getestet, wobei jeweils pro Tier nur ein Testeffekt gesetzt wurde.

Für die graphischen Säulendarstellungen wurden Varianz (s^2), Standardabweichung (s) und Standardabweichung des Mittelwertes wie folgt berechnet:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1} ; \quad s = \pm \sqrt{s^2} ; \quad s_x = \frac{s}{\sqrt{m}}$$

n = Zahl der Versuche; m = Zahl der Tiere.

Falls in einer Gruppe pro Tier nur ein Extrakt gespritzt, also nur ein Versuch vorgenommen wurde, ist $m = n$. Die Ermittlung von Durchschnittswert und Standardabweichung aus der Gesamtheit aller Werte in Gruppen mit mehreren Bestimmungen pro Tier, ($m \neq n$), entspricht einer gewichteten Berechnung. Zum Vergleich müßte man die Resultate in der entsprechenden Gruppe mit einem Wert pro Tier ($m = n$) im Sinne einer Standardisierung ebenfalls gewichten. Will man aber das Gruppenergebnis durch Errechnung der Standardabweichung des Mittelwertes verallgemeinern, muß durch die Wurzel aus der Zahl der Fälle ($\sqrt{m}$) geteilt werden. Wir haben daher im Fall $m \neq n$ Durchschnittswert, und Standardabweichung mit Hilfe von n, die Standardabweichung des Mittelwertes durch Teilung mit Wurzel aus m errechnet; im Fall $m = n$ haben wir jedoch auf eine zusätzliche Standardisierung verzichtet.

Signifikanzberechnung:

Wir bildeten die Differenz zwischen der antidiuretischen Aktivität von Test- und Extraktlösung. Dabei traten teils positive, teils negative Vorzeichen auf. Falls kein Unterschied in der Wirkung zwischen Test- und Extraktlösung bestände, ist zu erwarten, daß bei einer großen Zahl von Prüfungen positive und negative Vorzeichen in gleicher Zahl aufträten. Träfe diese Hypothese zu (positive und negative Vorzeichen gleich 1 : 1), dann wären die in unse-

ren Gruppen gefundenen Abweichungen der Vorzeichen von diesen Erwartungen zufällige Schwankungen des gewissermaßen wahren Verhältnisses von 1 : 1 bzw. 50% : 50%. Mit Hilfe einer Tafel der kumulierten Binomialwahrscheinlichkeiten wurde die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Abweichungen vom Erwartungswert von der Größe der tatsächlichen und größer ermittelt und angeführt. Lag dieser Wert zwischen 5% und über 1%, dann betrachteten wir das Resultat als statistisch auffällig. Betrug der Wert dieser Wahrscheinlichkeit 1% und weniger, dann sehen wir das Ergebnis als statistisch signifikant an. Die Wahrscheinlichkeit von 1% und weniger ist dann gleich der sogenannten Irrtumswahrscheinlichkeit. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von z. B. 0.27% besagt, daß man in 0.27% die Hypothese 50% positive und 50% negative Vorzeichen verwirft, obgleich sie zutrifft (Vorzeichentest). ⁺)

Testlösungen wurden pro Tier nur einmal injiziert (siehe oben), dagegen wurden zum Teil mehrere Extraktlösungen pro Tier gespritzt. Aus den Werten, die nach diesen Extraktlösungen gemessen wurden, bildeten wir zur Vorbereitung des Vorzeichentestes den Durchschnittswert. Dieser Durchschnittswert wurde dann jeweils mit dem Testwert verglichen.

Versuchsreihen, die nur aus einer kleinen Anzahl von Versuchen bestanden oder Versuche, die nur an einem Tier ausgeführt wurden und damit nur einem Testeffekt gegenüberstanden, waren zur Signifikanzberechnung nicht geeignet, sie stellen nur Hinweise dar.

ERGEBNISSE:

1) Diureseverlauf bei Injektion kleiner Dosen antidiuretischen Hormons

Wie die Abbildungen 1-4 zeigen, tritt die Diuresehemmung bei intravenöser Injektion von 10 myE und 20 myE Vasopressin im Durchschnitt 1-2 min nach Injektionsende ein und dauert in der Regel 15 min.

Das Maximum der Diuresehemmung liegt dabei in der 2. Dreiminutenperiode nach Injektionsende. Der Unterschied in der Hemmung in dieser Periode ist für die einzelnen Vasopressindosen weitaus charakteristischer als der übrige Kurvenverlauf, wie aus Abbildung 4 zu ersehen ist.

⁺) Tables of the Cumulative Binomial Probability Distribution: Harvard Univ. Press, Cambridge Mass. (1955)

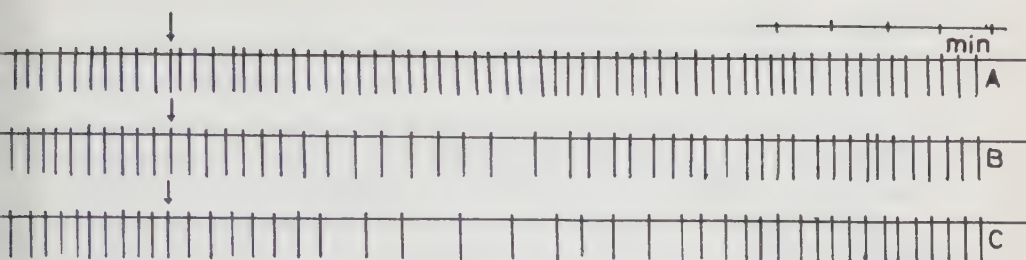


Abb. 1 : Diureseverläufe: jeder Strich auf dem Kymogrammstreifen markiert einen Urintropfen aus dem Blasenkatheter des Versuchstieres, Injektionsbeginn durch Pfeil markiert,

A = Injektion von physiol. Kochsalzlösung

B = Injektion von 10 my E Vasopressin

C = Injektion von 20 my E Vasopressin

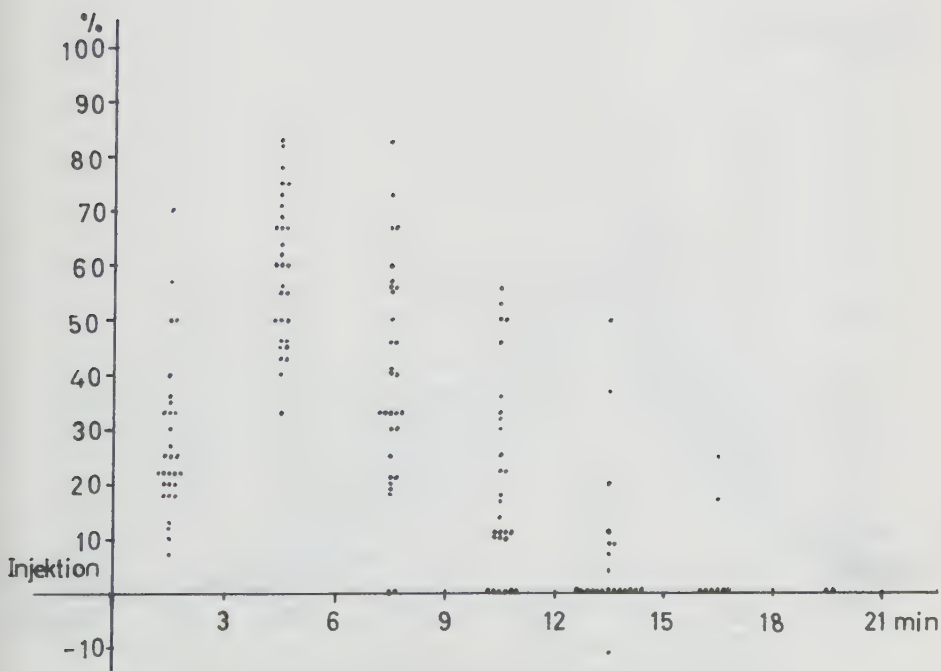


Abb. 2 : Hemmungverlauf der Diurese bei der intravenösen Injektion von 10 my E Vasopressin. (30 Beispiele)

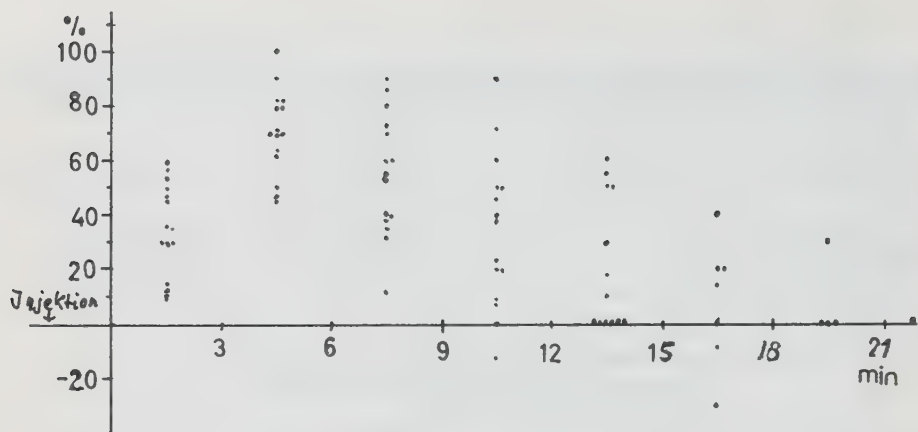


Abb. 3 : Verlauf der Diuresehemmung bei i. v. Injektion von 20 my E Vasopressin, (15 Beispiele)

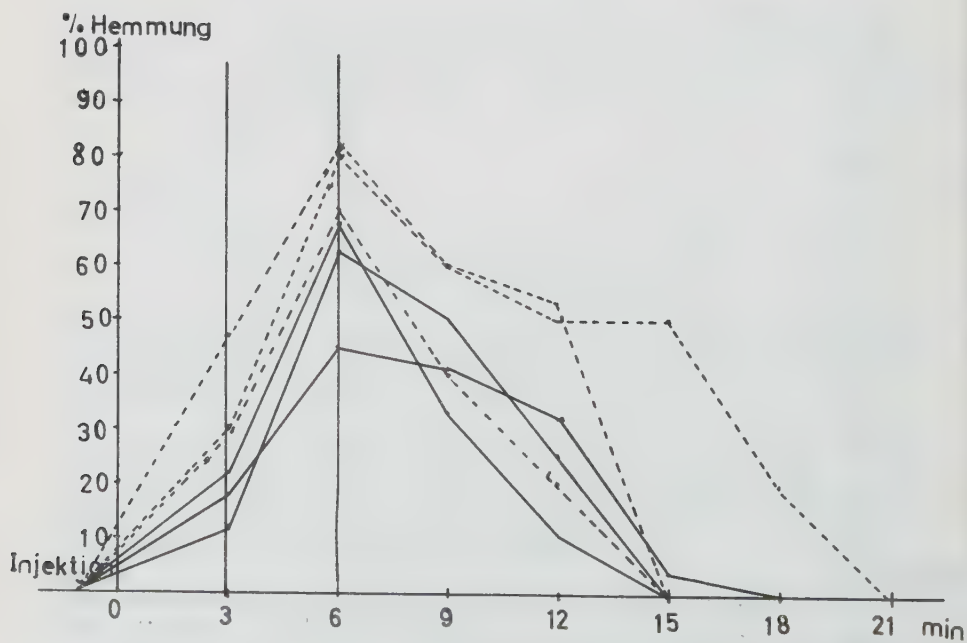


Abb. 4 : Verlauf der Diuresehemmung bei Injektion von 10 und 20 my E Vasopressin
Ausgezogene Kurven = 10 my E, gestrichelte Kurven = 20 my E.

Injiziert wurden jeweils 0.5 ml Vasopressinlösung der jeweiligen Konzentration (Präparat: Tonephin-Höchst = gereinigte diuresehemmende Fraktion des HHL, Ampullen zu 1 ccm = 5 I.E. ADH).

Zu Abb. 2): Prozentuale Diuresehemmung in den einzelnen Dreiminutenperioden nach Injektion von 10 myE Vasopressin im Vergleich zur Vorperiode, dargestellt an 30 Beispielen:

Nr.	Vp.	3	6	9	12	15	18	21	24 min
1	0	50	69	19	0				
2	0	22	45	33	22	0			
3	0	13	73	67	53	20	0		
4	0	10	40	30	10	0			
5	0	22	67	56	11	0			
6	0	57	71	57	0				
7	0	33	67	67	22	-11			
8	0	20	33	20	0				
9	0	35	43	21	14	7	0		
10	0	50	83	83	50	50	17	0	
11	0	70	60	30	10	0			
12	0	18	46	46	18	0			
13	0	18	45	41	32	4	0		
14	0	7	43	21	0				
15	0	22	55	55	11	0			
16	0	20	60	0					
17	0	33	78	33	11	0			
18	0	18	64	46	36	9	0		
19	0	25	50	33	17	0			
20	0	40	60	60	30	0			
21	0	33	56	56	56	0			
22	0	12	62	50	25	0			
23	0	25	75	25	50	37	25	0	
24	0	20	50	40	0				
25	0	30	50	40	10	0			
26	0	22	55	33	33	11	0		
27	0	27	82	73	46	9	0		
28	0	25	75	0					
29	0	22	67	33	11	0			
30	0	36	46	18	0				

Wie aus Abb.2 zu ersehen ist, ist die Diuresehemmung in der 2.Dreiminutenperiode nach der Injektion des Vasopressins am stärksten. Die Dauer der Anti-diurese schwankt dagegen, liegt aber bei der injizierten Vasopressinmenge meistens zwischen 12 und 15 Minuten.

Zu Abb.3): Prozentuale Diuresehemmung in den einzelnen Dreiminutenperioden nach intravenöser Injektion von 20 myE Vasopressin:

Nr.	Vp.	3	6	9	12	15	18	21	24 min
1	0	36	82	73	46	18	- 9		
2	0	30	80	60	50	50	20	0	
3	0	35	64	35	7	0			
4	0	9	45	55	9	0			
5	0	47	82	53	0				
6	0	30	80	80	40	60	-30		
7	0	60	100	90	90	10	0		
8	0	15	46	38	38	0			
9	0	50	90	60	50	50	40	30	0
10	0	57	71	86	71	57	14	0	
11	0	54	62	31	23	0			
12	0	30	70	40	20	0			
13	0	45	70	70	60	30	20	0	
14	0	12	50	12	-12				
15	0	10	70	40	20	0			

Wie aus Abb.3 zu ersehen ist, verläuft die Antidiurese bei Injektion von 20 myE Vasopressin hinsichtlich des Eintretens der maximalen Hemmung genauso wie bei Injektion von 10 myE.

Aus den Beispielen der Abb.2 u.3 werden je 3 Kurven dargestellt (Abb.4), die den möglichen Unterschied im Diuresehemmungsverlauf demonstrieren, wobei jedoch das Maximum der Diuresehemmung jeweils in der 2.3'-Periode liegt.

2) Das Ansprechen der Versuchstiere auf Injektion von 10 myE Vasopressin

Reihenuntersuchungen an 200 Ratten zur Bestimmung der Vasopressinempfindlichkeit bei intravenöser Injektion von 10 myE Vasopressin ergaben, daß etwa 10-15% der Tiere nicht oder schlecht auf diese Dosis trotz sachgemäßer Vorbehandlung reagierten. Ein etwa ebenso großer Prozentsatz zeigte eine übermäßig starke Reaktion. Die Streuung der Vasopressinempfindlichkeit entsprach dabei annähernd der Gaußschen Verteilungskurve, s. Abb.5.

4) Extraktion von Vasopressin aus heparinisiertem Vollblut nach der Methode von Bisset und Lee (90)

Zu 5 ml frisch entzogenem Blut wurden 200 myE Vasopressin (Präparat: Ton-ephin-Höchst) zugesetzt. Dieser Vasopressinzusatz stellte nur 1/50 der von Bisset und Lee dem Blut zugesetzten Menge dar und entsprach bei 1:1 Extraktion, d.h. Substanzmenge nach Extraktionsende war gleich der Ausgangsmenge, und bei einer Injektionsmenge von 0.5 ml theoretisch einer Dosis von 20 myE pro Injektion und Tier, vorausgesetzt, daß das zugesetzte Hormon vollkommen im Extrakt wiedergefunden wurde und die endogene Hormonmenge im Versuchsblut so gering war, daß sie keine Rolle spielte.

Im Gegensatz zu Bisset und Lee (90) konnten wir bei diesen Versuchen nur etwa 1/3 der antidiuretischen Aktivität im Extrakt wiederfinden im Vergleich zur durchschnittlichen Aktivität von 20 myE ADH.

Zu Abb. 6): Wiederfinden der antidiuretischen Aktivität im Extrakt nach Zusatz von 200 myE Vasopressin zu 5 ml Blut. Bei einigen Tieren wurde mehr als ein Extrakt getestet. Pro Tier wurde ein Testeffekt mit 10 myE ADH gesetzt, um die Empfindlichkeit des Testtieres zu verifizieren:

Extr. Nr.	% antidiuretische Aktivität		Tier Nr.
	Extrakt	Test (10 myE)	
1	20	62	1
2	29	33	2
3	10	58	3
4	8		

Forts.d. Tab. S.108

Extr. Nr.	% antidiuretische Aktivität		Tier Nr.
	Extrakt	Test (10 myE)	
5	50	45	4
6	55		
7	8		
8	22	46	6
9	35	46	7
10	27		
11	33		
12	50		
13	46		
14	13		
15	0		
16	33		
17	0	50	8
18	20		
19	25		
20	12		
21	57		
22	0		
23	0		
24	47		
25	0		
Mittel:	24	45	

Die Irrtumswahrscheinlichkeit nach dem Vorzeichentest ergibt 3.5%, d.h. ist statistisch auffällig. Bemerkenswert ist, daß schon bei so kleiner Zahl von Tieren bei Differenz zwischen Test- und Idealextraktlösung von 100% ein statistisch auffälliges Ergebnis zustande kommt.

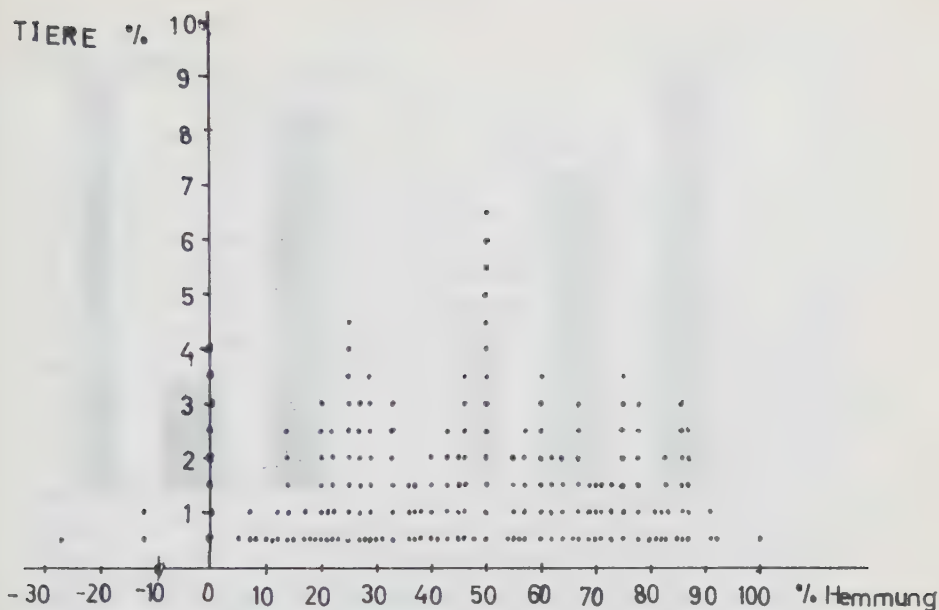


Abb. 5 : Streuung der Vasopressinempfindlichkeit bei 200 Ratten
nach Injektion von 10 my E Vasopressin pro Tier.

Ordinate = Prozentsatz der Tiere mit gleicher Respons
Abszisse = Prozentuale Diuresehemmung in der 2. Dreiminutenperiode
nach Injektion im Vergleich zur Vorperiode

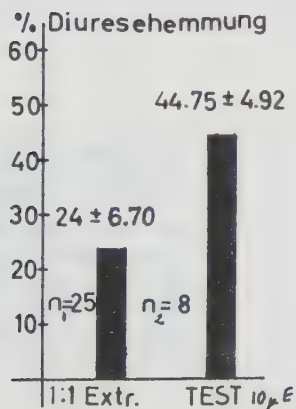


Abb. 6 : Antidiuretische Aktivität der nach
Bisset und Lee extrahierten Blutpro-
ben von 5 ml mit Zusatz von 200 my
E Vasopressin im Vergleich zu Test-
injektionen von 10 my E Vasopressin
in das Versuchstier.
 n_1 = Anzahl der Extraktlösungen
 n_2 = Anzahl der Versuchstiere bzw.
Anzahl der Testinjektionen.

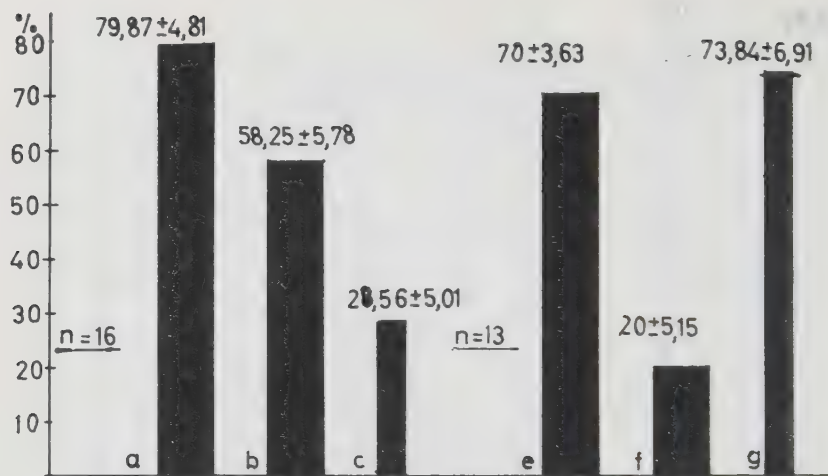


Abb. 7 : Verlust an antidiuretischer Aktivität bei der Dialyse von 10 my E bzw. 20 my E Vasopressin.

- a = Diuresehemmung von 20 my E nicht dialysierten Vasopressins
- b = Diuresehemmung von 20 my E dialysierten Vasopressins
- c = prozentualer antidiuretischer Aktivitätsverlust bei Dialyse von 20 my E
- e = Diuresehemmung von 10 my E nicht dialysierten Vasopressins
- f = Diuresehemmung von 10 my E dialysierten Vasopressins
- g = prozentualer antidiuretischer Aktivitätsverlust bei Dialyse von 10 my E

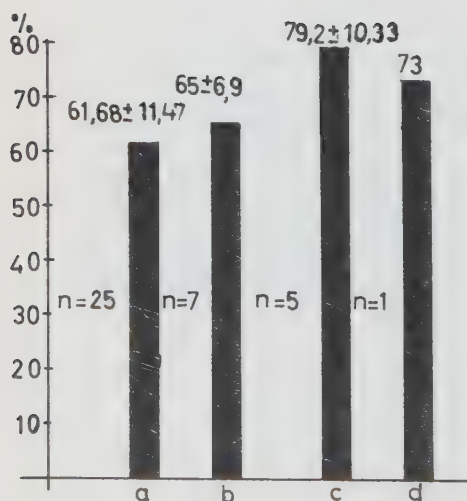


Abb. 8 : Prozentuale Diuresehemmung nach Abwandlung der Extraktionsmethode von Bisset und Lee. Blut-Extraktverhältnis gleich 1 : 1, Injektionsmenge: 0,5 ml

- a = Extrakt von 5 ml Blut + 200 my E V.
- b = Testeffekt (20 my E Vasopressin)
- c = Extrakt von 5 ml Blut + 400 my E V.
- d = Testeffekt (20 my E Vasopressin)
- n = Anzahl der jeweiligen Versuche

5) Vasopressin in physiologischer Kochsalzlösung - dialysiert und nicht dialysiert

Auf Grund der Diskrepanz von unseren Versuchsergebnissen mit denen von Bisset und Lee (90) bei der Vasopressinextraktion aus Vollblut forschten wir nach, ob bei Dialyse Vasopressin verloren geht in Beträgen, die erst beim Arbeiten mit minimalen Mengen von ADH offenbar werden. Zu diesem Zweck wurden mit physiologischer Kochsalzlösung Vasopressinverdünnungen hergestellt, die 10 bzw. 20 myE Vasopressin pro 0.5 ml enthielten. Ein Teil der Lösungen wurde dialysiert, und zwar genauso wie bei der Extraktionsmethode 45 min lang gegen fließendes Leitungswasser. Mit den verschiedenen Verdünnungen von Vasopressin wurden 13 bzw. 16 Versuche angestellt, d.h. in den einzelnen Versuchen wurden jeweils Dosen von 5 ml der betreffenden Vasopressinverdünnung dialysiert. Jeweils das gleiche Tier erhielt die nicht dialysierte und die dialysierte Vasopressinlösung nacheinander injiziert. Dabei wurde ein bedeutender Aktivitätsverlust bei den dialysierten Proben festgestellt. Der Hemmungsverlust war bei der Dialyse von 10 myE beinahe dreimal so groß wie bei der Dialyse von 20 myE Vasopressin. Es sei vermerkt, daß die Reihenfolge bei der Injektion von dialysiertem und nicht dialysiertem Substrat abgewechselt wurde.

Zu Abb. 7): Diuresehemmung bei der Injektion von 10 myE bzw. 20 myE von dialysiertem und nicht dialysiertem Vasopressin:

Nr.	prozentuale Diuresehemmung von			
	10 myE		20 myE	
	nicht dialysiert	dialysiert	nicht dialysiert	dialysiert
1	95	50	80	75
2	83	50	60	22
3	75	44	83	62
4	90	8	89	83
5	66	0	83	75
6	75	14	89	75
7	23	0	91	80
8	78	42	86	60
9	82	41	87	83
10	70	8	77	31
11	82	0	45	33
12	71	9	100	73
13	20	- 6	87	33
14			87	57
15			33	17
16			100	73
Mittel:	70	20	80	58

Prüfung der Ergebnisse des Dialyseverlustes bei Vorlage von 10 bzw. 20 myE Vasopressin mit dem Vorzeichentest ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied von 0.012% bzw. 0.002% Irrtumswahrscheinlichkeit.

6) Abwandlung der Extraktionsmethode von Bisset u. Lee (90)

Da mittels der von Bisset und Lee (90) angegebenen Extraktionsmethode nur etwa 1/3 der zugesetzten Hormonmenge im Testversuch wiedergefunden werden konnte und bei der Dialyse der Extrakte nach obigen Versuchsergebnissen anscheinend eine beträchtliche Menge antidiuretischen Hormons verloren ging, wurde in den folgenden Experimenten die Dialyse im Extraktionsprozeß unterlassen. Der Alkohol wurde aus den Extrakten durch völliges Trocknen der Proben im Exsikkator entfernt.

Wie vorher wurden zu Blutproben von 5 ml 200 bzw. 400 myE Vasopressin zugesetzt. Die Injektionsmenge an Extrakt betrug wie immer 0.5 ml und enthielt theoretisch unter den früher genannten Kautelen 20 bzw. 40 myE Vasopressin, da die Extraktmengen volumenmäßig der Ausgangsmenge an Blut entsprachen. Die Extrakte wurden hinsichtlich ihrer antidiuretischen Wirkung mit einer vorausgehenden oder folgenden Vasopressintestlösung von 20 myE pro Injektion verglichen. Dabei zeigte es sich, daß nach Weglassen der Dialyse beim Extraktionsprozeß ungefähr 94% der ursprünglich zugesetzten antidiuretischen Aktivität bei Zusatz von 20 myE Vasopressin pro 0.5 ml Blut im Extrakt wiedergefunden wurden, d.h. in unseren Versuchen gingen bei obigem Hormonzusatz bei der Extraktion etwa 6% der antidiuretischen Aktivität verloren.

Die 25 Extrakte wurden an 7 Tieren getestet, wobei bei jedem Tier ein Testeffekt mit 20 myE Vasopressin gesetzt wurde.

Zu Abb. 8): Ergebnisse bei Extraktion von 5 ml Blut + 200 bzw. 400 myE Vasopressinzusatz nach Weglassen der Dialyse bei der Extraktion:

a) 5 ml Blut + 200 myE

Nr.	Diuresehemmung in %	
	Extrakt	Test (20 myE)
1	42	87
2	82	
3	33	
4	50	33
5	50	
6	71	
7	45	
8	79	71
9	62	
10	50	
11	28	65
12	35	
13	85	
14	85	50
15	77	
16	71	
17	70	
18	88	80
19	82	
20	55	
21	100	69
22	85	
23	86	
24	64	
25	67	65
Mittel:	61	

b) 5 ml Blut + 400 myE

Nr.	Diuresehemmung in %	
	Extrakt	Test (20 myE)
1	68	73
2	82	
3	85	
4	92	
5	69	
Mittel:	79	73

Prüfung der Ergebnisse von a) mittels Vorzeichentest ergibt bei 7 Tieren eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1,6%, somit statistisch auffällig.

7) Versuche zur Konzentrierung der dem Blut zugesetzten Hormonmenge

Auf Grund der guten Ergebnisse nach Abwandlung der Extraktionsmethode von Bisset und Lee (90) wurde versucht, das Hormon bei der Extrahierung anzureichern. Hierbei war die Ausgangsmenge an Blut 2 bzw. 3mal so groß wie die Extraktmenge, die jeweils 5 ml betrug, um genügend Material zu Versuchszwecken und zur Überprüfung der Osmolarität im Extrakt zur Verfügung zu haben.

Pro 5 ml Blut wurden 100 myE Vasopressin zugesetzt. Konzentriert wurde im Verhältnis 2 : 1 und 3 : 1, d.h. 10 ml Blut mit 200 myE Vasopressinzusatz bzw. 15 ml Blut mit 300 myE Vasopressinzusatz wurden zu jeweils 5 ml Extrakt konzentriert.

In 5 Fällen wurde ein Vergleich von 2 : 1 und 3 : 1-Konzentrierung im obigen Sinne angestellt. Die entsprechenden Extrakte wurden hintereinander dem gleichen Tier injiziert.

Die Versuchsergebnisse zeigen, daß die angewandte Extraktionsmethode zur Anreicherung des Hormonspiegels im Blut verwendet werden kann, s. Abb.9.

Bei einer Konzentrierung von 2 : 1 bzw. 3 : 1 sind unter den früher genannten Kautelen theoretisch antidiuretische Aktivitäten entsprechend 20 bzw. 30 myE ADH pro Injektion zu erwarten. Ein Vergleich mit den Standardtesteffekten zeigte, daß bei Anreicherung im Verhältnis 2 : 1 (Blutextraktverhältnis) ein Verlust von weniger als 10% bei der Extrahierung eintrat. Bei der dreifachen Anreicherung betrug der Verlust bei der Extraktion 10-20% antidiuretische Aktivität. Die größeren Verluste hier sind z. T. darauf zurückzuführen, daß beim Eindampfen im Wasserbad gelegentlich Siedeverzug auftrat, was zu einem Substanzverlust führte. Dies dürfte aber durch Verwendung geeigneterer Kolben, die in unserem Falle nicht zur Verfügung standen, leicht zu vermeiden sein.

Zu Abb. 9): Ergebnisse bei der Extraktion 2 : 1 (10 ml Blut + 200 myE Vasopressin) und 3 : 1 (15 ml Blut + 300 myE Vasopressin) in Prozent Diuresehemmung. 2 : 1-Extrakte entsprechen bei Injektion 20 myE ADH, 3 : 1-Extrakte einer Injektion von 30 myE ADH.

a) 2 : 1-Extrakte

Nr.	Extrakt	Test (20 myE)
1	57	37
2	57	87
3	67	72
4	75	
5	86	
6	45	69
7	92	87
8	40	
9	83	93
10	80	77
Mittel: 68		74

b) 3 : 1-Extrakte

Nr.	Extrakt	Test (20 myE)
1	73	69
2	100	87
3	50	
4	75	93
5	86	77
6	50	60
7	70	82
Mittel: 72		78

Vergleich von 2 : 1 und 3 : 1 konzentrierten Extrakten (gleichem Blut wurde wie oben 100 my E Vasopressin pro 5 ml Blut zugesetzt), die verschiedenen Extrakte und die Testdosen wurden nacheinander in das gleiche Tier injiziert.

Nr.	2 : 1	3 : 1	Test (20 myE V.)
1	45	73	69
2	92	100	87
3	40	50	93
4	83	75	
5	80	86	77
Mittel:	68	77	81

8) Extraktion von Blutproben ohne Vasopressinzusatz

Nach den guten Ergebnissen bei der Extraktion von exogenem Vasopressin aus Vollblut wurde versucht, mit dem gleichen Verfahren endogenes antidiuretisches Hormon im Blut nachzuweisen. Hierzu wurde Blut von normalen Personen im Alter von 16-65 Jahren, beiderlei Geschlechtes, von Frauen in

verschiedenen Stadien des Menstruationszyklus auf ADH untersucht. Das Blut wurde im Verhältnis 1 : 1, 2 : 1 und 3 : 1 extrahiert.

Bei allen Versuchen, einschließlich dreifacher Anreicherung, konnten keine signifikanten Mengen an antidiuretischem Hormon nachgewiesen werden, d.h. die ADH-Menge im menschlichen Blut muß unter Berücksichtigung der Empfindlichkeit unserer Versuchsmethodik, der Anreicherung und des Verlustes bei der Extraktion unter 3 myE ADH / ml Blut betragen.

Zu Abb. 10): Antidiuretische Aktivität in Prozent der Diuresehemmung von Blutextrakten. Das Blut wurde im Verhältnis 1 : 1, 2 : 1 und 3 : 1 extrahiert.

Nr.	Extrakt 1 : 1	Test 20 myE	Nr.	Extrakt 2 : 1	Test 10 myE	Nr.	Extrakt 3 : 1	Test 20 myE
1	-23	74	1	0	27	1	-8	69
2	-20		2	0		2	0	83
3	0		3	0		Mittel: -4		76
4	0		Mittel: 0		27			
5	8							
6	20							
7	9							
8	0							
9	0							
10	14							
Mittel: 0.8		74						

9) Extrahierung von Blutproben, die während oder nach gynäkologischen Operationen entnommen wurden

Wie schon früher erwähnt, wird die postoperative Oligurie mit einer vermehrten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon ins Blut in Verbindung gebracht. Wir versuchten daher, ADH im Blut während und nach größeren und länger dauernden Operationen nachzuweisen. Zu diesem Zwecke stellten wir nach obiger Methode Blutextrakte her, die wir z. T. im Verhältnis 2 : 1 konzentrierten. In 3 Fällen untersuchten wir Blut auf antidiuretische Aktivität 24 Std. postoperativ. In den meisten Fällen injizierten wir neben den Extrakten auch das Plasma der betreffenden Blutproben dem Testtier zum Vergleich ein. Die einzelnen Proben wurden teilweise an verschiedenen Tieren getestet. Bei allen

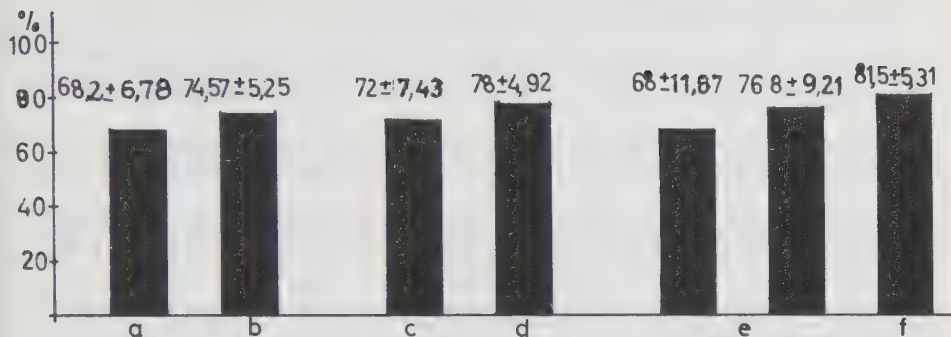


Abb. 9 : Angereicherte Extrakte, 2 : 1 und 3 : 1. Injektionsdosis entspricht theoretisch 20 bzw. 30 my E ADH.

a = 2 : 1 Extrakt b = Testeffekt mit 20 my E Vasopressin
 c = 3 : 1 Extrakt d = Testeffekt mit 20 my E Vasopressin
 e = 2 : 1 und 3 : 1 Vergleich f = Testeffekt mit 20 my E Vasopressin

(alle Angaben in Prozent Diuresehemmung)

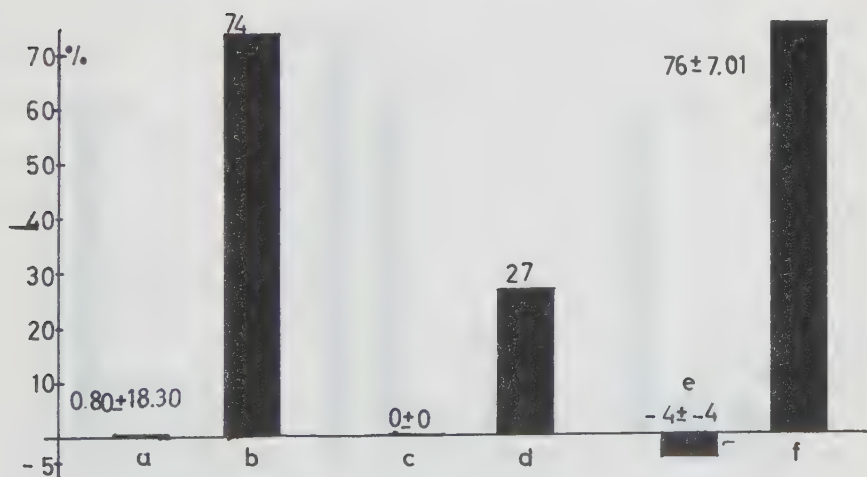
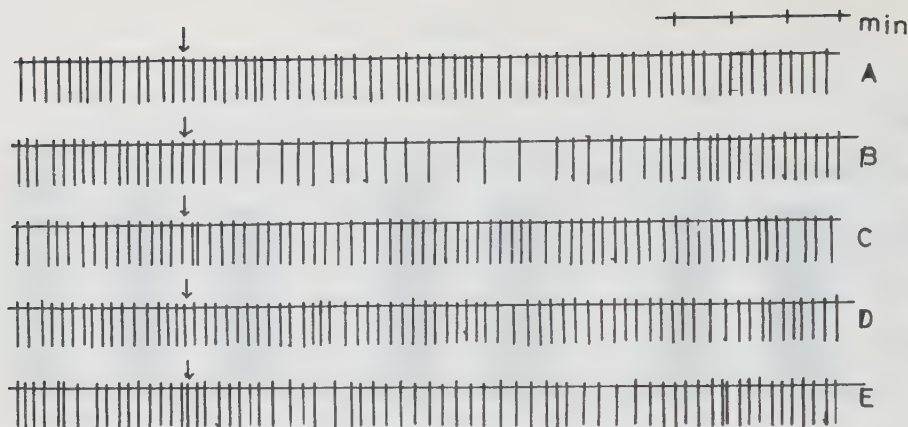


Abb. 10 : Extraktion von Blut ohne Zusatz von Vasopressin
 (Ergebnisse in Prozent Diuresehemmung)

a = 5 ml Blut, 1 : 1 extrahiert b = 20 my E Vasopressintest
 c = 10 ml Blut, 2 : 1 extrahiert d = 10 my E Vasopressintest
 e = 15 ml Blut, 3 : 1 extrahiert f = 20 my E Vasopressintest



A = Injektion von 0.5 ml physiol. Kochsalzlösung

B = Injektion von 10 my E Vasopressin

C = Injektion von 0.5 ml Plasma

D = Injektion von Blutextrakt

E = Injektion von 10 my E Vasopressin

(Obiges Diagramm entspricht dem Originalstreifen, nur sind hier die einzelnen Diureseverläufe auseinandergenommen und untereinander gesetzt worden).

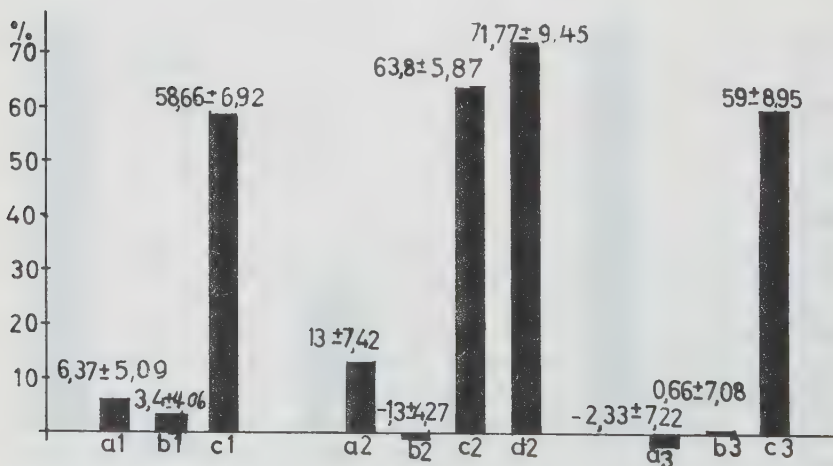


Abb. 12 : Prozentuale Diuresehemmung der Operationsblutproben

A 1 = Extrakt 1 : 1 ; B 1 = Plasma ; C 1 = 10 my E Test ;

A 2 = Extrakt 2 : 1 ; B 2 = Plasma ; C 2 = 10 my E Test ; D 2 = 20 my E-Werte allein ;

A 3 = Extrakt 1 : 1 ; B 3 = Plasma ; C 3 = 10 my E Test ;

Die Blutproben der 1. und 2. Säulengruppe wurden während oder direkt nach Operationen entnommen und im Verhältnis 1 : 1 bzw. 2 : 1 extrahiert. Die Blutproben der 3. Säulengruppe wurden 24 Std. nach Operationen entnommen.

Versuchen wurde ein Testeffekt mit physiologischer Kochsalzlösung und einer Standardvasopressinlösung entweder vor oder nach oder beides vor und nach der Injektion der fraglichen Probe gesetzt.

Die Narkose wurde bei allen Operationsfällen mittels Evipan, Lysthenon, Fluothane und Lachgas durchgeführt.

Signifikante Adiuretinmengen konnten in den durchgeführten Untersuchungen nicht gefunden werden. Die in einzelnen Fällen aufgetretene Diuresehemmung muß als Kunstprodukt angesehen werden, da sie entweder nicht reproduzierbar oder nur im Plasma bzw. Extrakt nachweisbar war.

a) Antidiuretische Aktivität im Blut während und nach Operationen bei Injektion von 1:1-Extrakt und Plasma, ausgedrückt in Prozent der Diuresehemmung.

Nr.	Operation	Blutentnahme	Plasma	Extrakt 1:1	Test (10 myE)
1	Hysterosalpingektomie, vaginal	30' nach OP-Beginn	17	0 0	57 57
2	Oocystektomie Appendektomie	unmittelbar nach OP-ende	7	0	50
3	Wertheim	unmittelbar nach OP-ende	-7	33 0	67 40
4	Oocystektomie	45' nach OP-Beginn	0	0	67 30
5	Wertheim	unmittelbar nach OP-ende	-	18	80
6	Neugebauer-Le Fort	direkt nach OP-ende	0	0	80
	Mittel:		3	6	59

Vorzeichentest bei obigen 6 Versuchen ergibt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1,6%; das Ergebnis ist somit statistisch auffällig.

Nr.	Operation	Blutentnahme	Plasma	Extrakt 2 : 1	Test (10 myE V.) (20 myE V.= x)
1	Fothergill- Manchester	direkt nach OP-ende	-	40 0	83 x 57 x
2	Fothergill- Manchester	direkt nach OP-ende	8	0	82 72
3	Fothergill- Manchester	direkt nach OP-ende	-17	7	73 70
4	Oocystektomie Uterusamputation	60' nach OP- beginn	-20	71 25	75 x 49
5	Adnexextir- pation	60' nach OP- beginn	10	-17	45 25
6	Wertheim	direkt nach OP-ende	0	0	50 55
7	Adnexextir- pation	direkt nach OP-ende	-9	17	55
8	Wertheim	direkt nach OP-ende	25 0	-	75
9	Fothergill- Manchester	60' nach OP- ende	-10	0	85 83
10	Wertheim	60' nach OP- ende	0	0	83 55
	Mittel:		-1	13	64 72 x

Beim Vorzeichentest für die Extrakte bis 20 my E V. beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit obiger Versuchsreihe 0.2%, (somit statistisch signifikant), für die Extrakte von 10 myE V. allein 3,5% (statistisch auffällig).

Prozentuale Diuresehemmung von Plasma und Extrakt 24 Std. postoperativ:

Nr.	Operation	Plasma	Extrakt 1 : 1	Test (10 myE)
1	Hysterektomie, vaginal	- 8	0	50
2	Wertheim	12	-14	67
3	Oocystektomie	-11	16	60
	Mittel:	- 2	0.7	59

Diskussion der Ergebnisse

Ein Vergleich der biologischen Nachweismethoden für antidiuretisches Hormon zeigt, daß die hier benutzte Testmethode von Vorherr und Friedberg (807) zu den empfindlichsten zählt. Versuchsmethoden mit anderen Testtieren als Ratten waren durchweg weniger empfindlich. Nur die 1959 von Lauber und Eversole (497) veröffentlichte ADH-Nachweismethode an der Kröte reicht mit der Empfindlichkeit von 0,005 mE ADH pro 10 g Tier etwa an die Testversuche mit Ratten heran. Die Empfindlichkeit der von Vorherr und Friedberg angegebenen Versuchsmethode betrug 0,005 mE ADH / Tier. Nur Dettelbach gab 1958 bei seiner Versuchsmethodik mit Ratten eine höhere Empfindlichkeit an, nämlich 0,004 mE ADH pro Tier. Die nächstbesten Versuchsmethoden bewegten sich zwischen 0,0035 und 0,0125 mE ADH / 100 g Ratte (194, 704, 657, 411, 24, 435, 295).

Die Konstanterhaltung des Hydrationszustandes des Versuchstieres wurde bei unseren Experimenten durch manuelle Wassernachgabe von 3-5 ml entsprechend der Urinausscheidung gewährleistet. Es zeigte sich, daß damit die konstante Wasserbelastung genauso aufrechterhalten wird wie bei den wesentlich komplizierteren und kostspieligeren Methoden von Boura und Dicker (109) und Paulisch (617).

Die von Vorherr und Friedberg angegebene Berechnungsmethode des antidiuretischen Effektes konnte bestätigt werden. Es zeigte sich, daß im Bereich von 5-40 myE ADH/Tier die stärkste Diuresehemmung in der 2. Dreiminutenperiode nach Injektion auftrat, unabhängig vom weiteren Verlauf der Diurese.

Wie die Diureseverläufe zeigen, war die Hemmung der Urinausscheidung bei den verwendeten ADH-Dosen in den meisten Fällen 15 min nach Injektion bereits abgeklungen, eine Feststellung, die auch Dettelbach (188) traf. Dagegen ist die von Schröder und Rott (704) bei Injektion von 20 myE ADH angegebene Diuresehemmung von 7 min als zu kurz abzulehnen. Genauso konnten die Angaben von Heintz und Schneider (349) widerlegt werden, daß die stärkste Diuresehemmung bei intravenöser Injektion erst nach 10-15 min post injectionem auftrat.

Bei der Extraktion von antidiuretischem Hormon aus Vollblut nach der Methode von Bisset und Lee (90) wurden im Gegensatz zu genannten Autoren, die 68% antidiuretische Aktivität im Extrakt wiederfinden konnten, nur etwa 33% der zugesetzten antidiuretischen Aktivität wiedergefunden. Diese Diskrepanz der Ergebnisse dürfte teilweise darauf beruhen, daß die von Bisset und Lee benutzte Testmethode für ADH (24) nur etwa 1/4 so empfindlich war wie unsere, andererseits die dem Blut zugesetzten Vasopressindosen 50 mal höher waren als in unseren Versuchen. In Anbetracht des semilogarithmischen Verlaufs der Dosiswirkungskurve (807 u.a.) ist aber ein Arbeiten im unteren Bereich der Kurve, d.h. mit kleinen Dosen, wesentlich exakter. Die Absicht von Bisset und Lee, durch das Arbeiten mit hohen Dosen von Vasopressinzusatz zu den Blutproben die endogene ADH-Ausschüttung beim Versuchstier zu unterdrücken, erwies sich als unnötig, da bei hoher und gleichmäßiger Wasserbelastung die endogene Produktion und Abgabe von antidiuretischem Hormon beim Versuchstier bereits maximal gehemmt ist und es zudem fraglich ist, ob bei ADH ein Rückwirkungsmechanismus zwischen ADH-Spiegel im Blut und Produktions- bzw. Ausschüttungszentren besteht.

Die Ursache des hohen Aktivitätsverlustes bei der Extraktion nach Bisset und Lee (90) bei unseren Versuchen lag bei der Dialyse. Dies steht im Gegensatz zu den Angaben von Bisset und Lee (92), die zwischen dialysierten und nicht dialysierten Extraktportionen keinen Unterschied feststellen konnten. Bei der Dialyse von Vasopressin in Kochsalz konnten wir einen deutlichen Verlust an antidiuretischer Aktivität im Retentat (537) feststellen. Der Aktivitätsverlust war wesentlich größer bei der Dialyse kleiner Beträge von Vasopressin. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von Ralli et al. (639), daß bei Dialyse von Pitressin antidiuretische Aktivität verlorengeht, und zwar abhängig von der Dauer der Dialysierzeit. Auch Donaldson (214) stellte bei der Dialyse von Pitressin einen Verlust an antidiuretischer Aktivität fest. Nach Thorn und Silver (772) erfolgte auch eine Dialyse von ADH aus dem Serum. Heller und Lederis (367) fanden aber, daß bei der Dialyse aus Plasma die HHL-Aktivität langsamer verschwand als aus Kochsalzlösung.

Auf Grund der Ergebnisse bei der Dialyse von Vasopressin wurde die von Bisset und Lee (90) angegebene Extraktionsmethode abgewandelt und dabei die Dialyse unterlassen. Unsere Methodik unterschied sich danach kaum noch von der bereits vor 25 Jahren von Melville (564) angegebenen Technik, von der Bisset und Lee ihre Methode ableiteten. Die Ergebnisse nach Abwandlung der Extraktionsmethode bestätigten, daß der Hauptverlust bei der Extraktion nach Bisset und Lee bei der Dialyse zu suchen ist.

Es wurde gezeigt, daß auch bei der abgewandelten Extraktionsmethode die Möglichkeit der Konzentrierung der Extrakte besteht. Infolge ungenügender Laborausrüstung konnten bei unseren Versuchen die Blutproben nicht mehr als dreifach konzentriert werden.

Bei der Extraktion von Blut ohne Vasopressinzusatz konnte keine antidiuretische Aktivität im Extrakt nachgewiesen werden, selbst wenn die Extrakte im Verhältnis 3 : 1 konzentriert wurden. Bei der Empfindlichkeit der Testmethode von mindestens 5 myE Vasopressin pro Tier (Injektionsmenge 0.5 ml) ist auf Grund unserer Ergebnisse zu vermuten, daß der ADH-Spiegel im Normalblut unter 3 myE/ml liegt. Die Versuchsergebnisse lassen jedoch den Schluß zu, daß bei höherer Konzentrierung ADH im Blut nachweisbar wird.

Wie schon früher angeführt, schwanken die Angaben anderer Autoren über den ADH-Gehalt im menschlichen Blut stark. So wurde von Perry und Tyls (619) der hohe Wert von 10 mE ADH pro ml Serum angegeben. Siessor (772), Hawker (341) und Stein et al. (742) fanden im Serum oder Plasma eine antidiuretische Aktivität entsprechend 0.24 - 5.5 mE ADH pro ml. Nach Melville (564) betrug die antidiuretische Substanz im Blut mehr als 0.1 mE pro ml, während Buchborn (134) abhängig von der Serumosmolarität 10 - 220 myE ADH pro ml Plasma fand. MacFarlane und Robinson (553) gaben 37 myE ADH pro ml Blut an. Zahlreichen Autoren gelang es dagegen nicht, antidiuretisches Hormon im menschlichen Blut nachzuweisen. So konnten Robinson et al. (656) keine antidiuretische Aktivität im Blut von Nichtschwangeren finden, d.h. der Blutspiegel war geringer als 12.5 myE pro ml. Bisset und Lee (91) konnten in 13 untersuchten Fällen nie antidiuretische Aktivität im Extremitätenblut finden, obwohl die Versuchsmethode infolge Konzentrierung in der Lage war, 1-15 myE ADH pro ml zu entdecken. Auch im Jugularplasma konnten Heller und Schnieden (370) und Bisset, Lee und Bromwich (92) keine antidiuretische Aktivität entdecken, d.h. sie war geringer als 12-20 myE ADH pro ml. Auch nach den Versuchen von Charvat und Holecek (159) und Vorherr und Friedberg (807) mußte die antidiuretische Aktivität des Serums oder Plasmas unter 5-10 myE ADH pro ml liegen.

Nach den Untersuchungen Theobalds (763) verursachen 10 mE Pitressin beim Menschen eine maximale Diuresehemmung. Nimmt man an, daß diese Menge auf das Plasmavolumen beschränkt bleibt, so sind bei physiologischer Antidiurese nicht mehr als 2 mE ADH pro ml Blut zu erwarten (492). Nach den Versuchen von Schröder und Rott (704) ist anzunehmen, daß sich das ADH nicht nur im Plasma, sondern auch außerordentlich rasch in anderen Lösungsräumen des extrazellulären Raumes verteilt. Geht man von dieser Erkenntnis aus, so sind zum Zeitpunkt der Antidiurese im menschlichen Plasma weniger als 1 mE ADH/ml zu erwarten.

Bei der Extraktion von Blut, das während oder nach gynäkologischen Operationen entnommen wurde, konnte keine antidiuretische Aktivität selbst im doppelt angereicherten Extrakt gefunden werden. Die Fälle, bei denen Diuresehemmung im Rattenversuch eintrat, sind als Kunstprodukte zu betrachten, da diese Diuresehemmungen nicht reproduzierbar waren oder nur im Plasma bzw. Extrakt auftraten. Auch Bisset et al. (92) konnten selbst nach starker Konzentrierung keine signifikante Aktivität im Operationsblut feststellen. Der mangelnde Nachweis von antidiuretischer Aktivität im Operationsblut kann aber einen möglichen Zusammenhang von postoperativer Oligurie und Hypophysenhinterlappenaktivität nicht ausschließen, da nach Schröder und Rott (704) zum Zeitpunkt der Antidiurese im menschlichen Plasma weniger als 1 mE ADH pro ml zu erwarten ist, eine Menge also, die in unseren Versuchen nicht nachgewiesen werden konnte. Die Annahme, daß die postoperative Oligurie nur durch eine vermehrte Ausschüttung von antidiuretischem Hormon verursacht wird, ist abzulehnen im Hinblick auf die mannigfachen Veränderungen im Organismus, die mit dem Narkose- bzw. Operationsstress einhergehen, wie Kreislaufveränderungen, Transmineralisation, NNR-Stimulierung etc.

In diesem Sinne wurde als andere Ursachen für die postoperative Oligurie kreislaufmechanische Veränderungen, die direkt die Nierenfunktion beeinträchtigen sollen, angeführt (72, 250, 761). Stewart und Bourke (746) und Kovach (477) machen Abweichungen in der Verteilung der Körperflüssigkeiten, die über extrarenale Regulationen, insbesondere die Hypophyse und die Nebennierenrinde, die Urinausscheidung hemmen, verantwortlich.

Im Tierversuch konnten Jungbluth und Kuschinsky (445) bei Äther und Cyclopropannarkose einen Spasmus der intrarenalen Arterien nachweisen. Knoefel (471) fand in tiefer Narkose teilweise einen so starken Glomerulusspasmus, daß bis zu 60% der funktionsfähigen Glomeruli ausgefallen waren.

Friedberg und Ribenach (261) statuierten, daß die Narkose zu einer beträchtli-

chen Einschränkung der Nierenleistung führt, während das Operationstrauma zu keiner weiteren Beeinträchtigung der Nierenfunktion führt.

Le Quesne und Lewis (632) beschrieben eine primäre Wasser- und Kochsalzretention während der ersten 24 Stunden postoperativ. Etwa 24-48 Stunden nach der Operation soll erneut eine Natriumchloridretention eintreten, die mehrere Tage andauert. Die Störung der Chlorurese wird ganz oder teilweise dem "adrenocortical stress" zugeschrieben, die fehlende Wasserausscheidung wird auf eine vermehrte Produktion von ADH bezogen.

ZUSAMMENFASSUNG

In der Einleitung wird ein ausführlicher Überblick über die Hypophysenhinterlappenforschung unter besonderer Berücksichtigung des Adiuretins gegeben.

Es wurde versucht, mit der Methode von Bisset und Lee (90) antidiuretisches Hormon aus Vollblut zu extrahieren. Den Blutproben wurden vorher bekannte Mengen von ADH zugesetzt. Es zeigte sich, daß bei dieser Methode etwa $\frac{2}{3}$ der zugesetzten ADH-Menge bei der Extrahierung verloren ging. Nach Abänderung der Extraktionsmethode betrug der antidiuretische Aktivitätsverlust bei unseren Versuchen nur noch etwa 6%.

Im folgenden wurden mit der abgewandelten Methode Blutproben von gesunden Personen und von Patienten während und nach gynäkologischen Operationen auf antidiuretisches Hormon untersucht. Selbst bei dreifacher Anreicherung konnte weder im Blut von Gesunden noch im Blut während oder nach Operationen ADH nachgewiesen werden, d.h. es war auf Grund der Versuchsergebnisse zu vermuten, daß der ADH-Spiegel des Blutes unter 3 mU ADH/ml Blut liegen mußte.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Abderhalden, R.: Die Hormone. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952.
2. Abel, J. J.: Bull. Johns Hopk. Hosp. 35, 305-28 (1924).
3. Abel, J. J.: J. Pharmacol. 40, 139-69 (1930).
4. Abel, J. J., Rouiller, C. A. und Geiling, E. M. K.: J. Pharmacol. 22, 289-316 (1923).
5. Abrahams, C. O. und Pickford, M.: J. Physiol. (London) 126, 329-46 (1954).
6. Abrahams, C. O. und Pickford, M.: Brit. J. Pharmacol. 11, 44 (1956).
7. Acher, R. und Chauvet, J.: Biochim. et Biophys. Acta 12, 487 (1953).
8. Acher, R., Chauvet, J. und Lenci, M. T.: Bull. soc. chim. biol. 40, 2005-18 (1958).
9. Acher, R., Chauvet, J. und Lenci, M. T.: Biochem. Biophys. Acta 38, 571 (1960).
10. Acher, R., Chauvet, J., Lenci, M. T., Morel, F. und Martz, J.: Biochim. et Biophys. Acta 42, 379-80 (1960).
11. Acher, R. und Fromageot, C.: Erg. Physiol. 1955, 48, 286-327.
12. Acher, R. und Fromageot, C.: The Neurohypophysis. London: Butterworth 1957, S. 39-50.
13. Acher, R., Light, A. und du Vigneaud, V.: J. Biol. Chem. 233, 116-120 (1958).
14. Adamsons Jr., K., Engel, S. L. und van Dyke, H. B.: Endocrinology 63, 679-87 (1958).
15. Adamsons, K., Engel, S. L., van Dyke, H. B. und Schmidt-Nielsen, K.: Endocrinology 58, 272 (1956).
16. Adolph, E. F.: Physiological Regulations. Lancaster, Cattell 1943.
17. Albeaux-Fernet, M., Bellot, L., Bugard, P., Chabot, J., Deribreux, J., Gélinet, M. und Romani, J. D.: Année endocrinol. 10, 129-46 (1958).
18. Albeaux-Fernet, M., Bellot, L., Bugard, P., Chabot, J., Deribreux, J., Gélinet, M. und Romani, J. D.: Année endocrinol. 10, 147-55 (1958).
19. Alexander, P. und Earland, C.: Nature, London 166, 396 (1950).
20. Ali, M. N.: Brit. J. Pharmacol. 13, 131-7 (1958).
21. Ames, R. G.: Pediatrics 12, 272 (1953).
22. Ames, R. G. und van Dyke, H. B.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 75, 417-20 (1950).
23. Ames, R. G. und van Dyke, H. B.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 76, 576-8 (1951).
24. Ames, R. G. und van Dyke, H. B.: Endocrinology 50, 350-60 (1952).
25. Ames, R. G., Moore, D. H. und van Dyke, H. B.: Endocrinology 46, 215-27 (1950).

26. Anderson, B. Z. und Ussing, H. H.: Acta Physiol. Scand. 39, 228-9 (1957).
27. Andersson, B.: The Neurohypophysis. Symp. Colst. Res. Soc. 1956, S. 131-40.
28. Andersson, B. und McCann, S. M.: Acta Physiol. Scand. 35, 191 (1955).
29. Anselmino, K. J. und Hoffman, F.: Arch. f. Gynäk. 147, 597 (1931).
30. Anselmino, K. J. und Hoffman, F.: Klin. Wochr. 10, 1438-41 (1931).
31. Anselmino, K. J. und Hoffman, F.: Klin. Wochr. 48, 1750 (1936).
32. Anselmino, K. J., Hoffman, F. und Kennedy, W. P.: Edinburgh M. J. 39, 376 (1932).
33. Anslow, W. P. und Wesson, L. G.: Am. J. Physiol. 182, 561 (1955).
34. Axelrad, B. J., Cates, J. E., Johnson, B. B. und Luetscher, J. A.: Brit. Med. J. 4907, 196 (1955).
35. Azzali: zit. in Rodeck, s. (62).
36. Bachrach, D., Kovács, K., Traub, A., Horváth, E. und Korpássy, B.: Acta Morph. Hung. 4, 179 (1954).
37. Bader, R. A., Eliot, J. W., Bass, D. E.: J. Appl. Physiol. 4, 649 (1952).
38. Baez, S., Mazur, A., Shorr, E., Metz, D., Litt, I. und Frenkel, R.: Amer. J. Physiol. 162, 198-212 (1950).
39. Baisset, A., Boer, A., Guilhem, A. und Montastruc, P.: Compt. rend. soc. biol. 151, 775-9 (1957).
40. Baisset, A., Boer, A. und Montastruc, P.: Compt. rend. soc. biol. 151, 1253-6 (1957).
41. Baisset, A., Demonte, H. und Montastruc, P.: Compt. rend. soc. biol. 152, 1593-7 (1958).
42. Baisset, A., Demonte, H. und Montastruc, P.: Compt. rend. soc. biol. 152, 1813-6 (1958).
43. Baisset, A., Douste-Blazy, L. und Montastruc, P.: Compt. rend. soc. biol. 149, 193 (1955).
44. Baisset, A., Douste-Blazy, L., Planel, H. und Montastruc, P.: Compt. rend. soc. biol. 148, 1867-70 (1954).
45. Baldwin, D. S., Berman, H. J., Heineman, H. O. und Smith, H. W.: J. Clin. Invest. 34, 800 (1955).
46. Bansi, H. W.: Z. exp. Med. 111, 501 (1942).
47. Bansi, H. W. und Keussen, W.: Klin. Wochr. 31, 978 (1953).
48. Baratz, R. A. und Ingraham, R. C.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 100, 296-9 (1959).
49. Baratz, R. A. und Ingraham, R. C.: Am. J. Physiol. 198, 565-70 (1960).
50. Barclay, J. A. und Cooke, W. T.: Int. physiol. Congr., p. 86 (1950).
51. Bargmann, W.: Z. Zellforsch. 34, 610-34 (1949).
52. Bargmann, W.: Makroskopie (Wien) 5, 289-92 (1950).

53. Bargmann, W.: Med. Mschr. 1951, H. 7, 466-70, Stuttgart.
54. Bargmann, W.: Das Zwischenhirn-Hypophysen-System. Berlin 1954.
(Springer)
55. Bargmann, W.: Endokrinologie 32, 1-8 (1954).
56. Bargmann, W.: The Neurohypophysis, London: Butterworth, 11 (1957).
57. Bargmann, W.: Triangel, 3, 207-17 (1958).
58. Bargmann, W. und Schorrer, E.: Amer. Scientist 39, 255 (1951).
59. Barnett, H. L. und Vesterdal, J.: J. Pediatr. 42, 99 (1953).
60. Barnett, H. L., Vesterdal, J., McNamara, H. und Lausen, H. D.: J. Clin. Invest. 31, 1069 (1952).
61. La Barre, J.: Arch. Int. Pharmacodyn. 38, 409 (1930).
62. Barnett, R. J.: Endocrinology 55, 484-501 (1954).
63. Bartlett, M. F., Jöhl, A. R., Stedman, R. J., Stewart, F. H. C., Ward, D. N. und Du Vigneaud, V.: J. Amer. Chem. Soc. 78, 2905-6 (1956).
64. Baugham, D. R. und Mussett, M. V.: Bull. World Health Organization 19, 325-40 (1958).
65. Beaser, S. B.: Am. J. Med. 213, 441 (1947).
66. Becerra, G. B.: Compt. rend. soc. biol. 151, 1966-8 (1957).
67. Becher: zit. in Rodeck, s. (662).
68. Bellens, R.: Arch. intern. pharmacodyn. 112, 348-69 (1957).
69. Bellens, R., Conard, V. und Bastenie, P. A.: Arch. intern. pharmacodyn. 112, 370-80 (1957).
70. Belows, A. A.: Fisiol. Zhur. S. S. S. R. 43, 240-4 (1957).
Sechenov. Physiol. J. U. S. S. R. 43, 220-3 (English translation).
71. Bengtsson, L. Ph.: Am. J. Obstetr. Gynecol. 74, 518-20 (1957).
72. Bennet, H. S. und Besset, D. L.: J. Clin. Invest. 23, 181 (1944).
73. Bentley, P. J.: J. Endocrinol. 16, 126-34 (1957).
74. Bentley, P. J.: J. Endocrinol. 17, 201-9 (1958).
75. Bentley, P. J.: J. Endocrinol. 21, 161-70 (1960).
76. Berde, B. und Cerletti, A.: Helv. physiol. Acta 14, 129 (1956).
77. Berde, B., Doepfner, W. und Konsett, H.: Brit. J. Pharmacol. 12, 209 (1957).
78. Berliner, R. W. und Davidson, D. G.: J. Clin. Invest. 36, 1416-27 (1957).
79. Berliner, R. W., Levinsky, N. G., Davidson, D. G. und Eden, M.: Am. J. Med. 24, 730-44 (1958).
80. Berlyne, G. M.: Nature 185, 383 (1960).
81. Bernard-Weil, E., Decourt, J. und Blanpin, O.: Ann. endocrinol. (Paris) 17, 844-8 (1956).
82. Bernstein, S. M., Weston, R. E., Ross, G., Grossman, G., Hanenson, J. B., und Leibert: J. Clin. Invest. 32, 422 (1953).

83. Biasotti, A.: Compt.rend.soc.biol.88, 361 (1923).
84. Billenstien, D. C. und Leveque, T.F.: Endocrinology 56, 704 (1955).
85. Birchard, W. H., Prout, T. E., Williams, T. F. und Rosenbaum, G. D.:
J. Lab. and Clin. Med. 48, 26 (1956).
86. Birnie, J. H.: Fed. Proc. 9, 12 (1950).
87. Birnie, J. H.: Endocrinology 52, 33-8 (1953).
88. Birnie, J. H., Eversole, W. J., Boss, W. R., Osborn, C. M. und Gaunt, R.:
Endocrinology 47, 1-12 (1950).
89. Birnie, J. H., Jenkins, R., Eversole, W. J. und Gaunt, R.: Proc. Soc. Biol.
Med., N. Y. 70, 83 (1943).
90. Bisset, G. W. und Lee, J.: The Lancet 272, 1173-4 (1957).
91. Bisset, G. W. und Lee, J.: The Lancet, Oct. 4, pp. 715-9 (1958).
92. Bisset, G. W., Lee, J. und Bromwich, A. F.: The Lancet, 271, 2, 1129-32
(1956).
93. Bisset, G. W. und Walker, J. M.: J. Physiol. 126, 588-95 (1954).
94. Bisset, G. W. und Walker, J. M.: Brit. J. Pharmacol. 12, 461-7 (1957).
95. Blackmore, W. P. und Chester, H. T.: Endocrinology 59, 493 (1956).
96. Blackmore, K. E. und Schnieden, H.: Brit. J. Pharmacol. 12, 279 (1957).
97. Block, R. J. und van Dyke, H. B.: Nature (London) 165, 975 (1950).
98. Block, R. J. und van Dyke, H. B.: Arch. Biochem. and Biophys. 36, 1 (1952).
99. Bocanegra, M. und Lauson, H. D.: AmJ. Physiol. 200, 486-92 (1961).
100. Bodansky, M. und du Vigneaud, V.: J. Am. Chem. Soc. 81, 1258-9 (1959).
101. De Bodo, R. C.: J. Pharmacol. Exp. Therap. 82, 74-85, 1944, Baltimore.
102. De Bodo, R. C. und Prescott, K. F.: J. Pharmacol. 85, 222-33 (1945).
103. De Bodo, R. C., Schwartz, J. L., Greenberg, J., Kurtz, M., Earle, D. P.
und Farber, S.: Proc. Soc. Exp. Biol. 76, 612 (1951).
104. De Bodo, R. C. und Sweet, J.: J. Pharmacol. Exper. Therap. 69, 276 (1940).
105. Boissonnas, R. A. und Huguenin, R. L.: Helv. Chim. Acta 43, 182-90 (1960).
106. Boissonnas, R. A., Konsett, H. und Berde, B.: Nature (London) 178, 260
(1956).
107. Bonvallet, M., Dell, P. und Stutinsky, F. S.: J. Physiol. Path. Gen. 40, 120
(1948).
108. Borselleca, J. F. und Manthei, R. W.: Arch. intern. pharmacodyn. 111,
296-307 (1957).
109. Boura, A. und Dicker, S. E.: J. Physiol. 122, 144-8 (1953).
110. Bourguet, J. und Debauche, R.: Compt. rend. soc. biol. 151, 402-5 (1957).
111. Boyd, E. M. und Brown, M.: Amer. J. Physiol. 122, 191 (1938).
112. Boyd, E. M., Lee, B. K. und Stevens, M. E. T.: Endocrinology 32, 27 (1943).
113. Boyd und White: zit. in Rodeck, s. (661).

114. Boylston, G. A. und Ivy, A. C.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 38, 644 (1938).
115. Bradley, S. E.: J. Clin. Invest. 28, 772 (1949).
116. Brandt, J. L., Ruskin, H. D., Zunoff, B., Castleman, L. und Zuckerman, S.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 88, 451 (1955).
117. Braunsteiner, Kaindl und Watschinger: zit. in Rodeck, s. 661.
118. Brodsky, W. A. und Rapoport, S.: J. Clin. Invest. 30, 282 (1951).
119. Broglie, M. und Ruhling, O.: Deutsche Med. Wschr. 83, 1131-5 (1958).
120. Brooks, F. P. und Pickford, M.: Proc. Symp. Colston Res. Soc. 8, 141-56 (1956) - (publ. 1957).
121. Brooks, F. P. und Pickford, M.: J. Physiol. (London) 142, 468-93 (1958).
122. Broun, D. und Scheiner, H.: Compt. rend. Soc. biol. (Paris) 119, 1379 (1935).
123. Brun, C., Knudsen, E. O. E. und Raaschou, F.: Acta Med. Scand. 122, 381-95 (1945).
124. Brun, C., Knudsen, E. O. E. und Raaschou, F.: Acta Med. Scand. 122, 486-500 (1945).
125. Brun, C., Knudsen, E. O. E. und Raaschou, F.: J. Clin. Invest. 25, 568 (1946).
126. Brunn, F.: Z. ges. exper. Med. 25, 170-5 (1921).
127. Brunner: zit. in Rodeck, s. 661.
128. Brunner, H., Kuschinsky, G., Münchow, O. und Peters, G.: Klin. Wschr. 34, 451-2 (1956).
129. Brunner, H., Kuschinsky, G. und Peters, G.: Arch. exper. Path. Pharmak. 228, 434 (1956).
130. Brunner, H., Kuschinsky, G. und Peters, G.: Arch. exper. Path. Pharmak. 228, 578 (1956).
131. Brunner, H., Kuschinsky, G. und Peters, G.: Arch. exper. Path. Pharmak. 233, 1 (1958).
132. Brunner, H., Kuschinsky, G., Peters, G. und Vorherr, H.: Arch. exper. Path. Pharmak. 233, 57 (1958).
133. Buchborn, E.: Z. ges. exper. Med. 125, 614 (1955).
134. Buchborn, E.: Endocrinol. 61, 375-9 (1957).
135. Buchborn, E.: Dtsch. med. Wschr. 83, 2135-7 (1958).
136. Buchborn, E.: Der Diabetes insipidus. Klinik der Gegenwart, Band X (1961).
137. Buchborn, E., Edel, H. und Anastasakis, S.: Klin. Wschr. 37, 347 (1959).
138. Bucher, H.: Schweiz. med. Wschr. 84, 910-11 (1954).
139. Burn, G. P. und Grewal, S. R.: Brit. J. Pharmacol. 6, 471-82 (1951).

140. Burn, H. J.: *Quart. J. Pharmacol.* 4, 517-29 (1931).
141. Burn, H. J., Truelove, L. H. und Burn, I.: *Brit. med. J.* I, 403-6 (1945).
142. Burns, T. W.: *Endocrinology* 58, 243 (1956).
143. Bykov, N. M.: *Großhirn und Innere Organe*. Berlin: Volk und Gesundheit (1953).
144. Byrom, F. B. und Wilson, C.: *Quart. J. Med.* 3, 361 (1934).
145. Calcagno, P. L., Rubin, M. I. und Weintraub, D. H.: *J. Clin. Invest.* 33, 91 (1954).
146. Campagna, M. J., Dodge, H. W. Jr. und Clark, E. C.: *Am. J. Physiol.* 191, 59 (1957).
147. Cannon, J. F., *Arch. Int. Med.* 96, 215 (1955).
148. Cannon, W. B.: *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear, and Rage*. (2nd edition). Appleton, New York (1929).
149. Cartney, S. B., Vallach, F. J. und Pottinger, R. E.: *Amer. J. Obstetr. Gynec.* 63, 847 (1952).
150. Cates, I. E. und Garrod, O.: *Clin. Sci.* 10, 145 (1951).
151. Cavallero, C., Dova, E. und Rossi, L.: *J. Endocrinol.* 10, 228-37 (1954).
152. Chalmers, T. M., Lewis, A. A. G.: *Clin. Sci.* 10, 127 (1951).
153. Chalmers, T. M., Lewis, A. A. G. und Pawon, G. L. S.: *J. Physiol. (London)* 112, 238-42 (1951).
154. Chalmers, G. H.: *Anat. Rec.* 92, 391 (1945).
155. Chamorro, A. und Minz, B.: *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 240, 1368-70 (1955).
156. Chang, H. C., Chia, K. F., Hsu, C. H. und Lim, R. K. S.: *J. Physiol. (London)* 90, 87 (1937).
157. Chart, J. J. und Shipley, E. G.: *J. Clin. Invest.* 32, 560 (1953).
158. Charvát, J.: *Acta Med. Acad. Sci. Hung.* 6, 535 (1954).
159. Charvát, J. und Holecek, V.: *Endokrinologie*, Bd. 34, 162-7 (1957).
160. Chaudhury, R. R. und Walker, J. M.: *J. Physiol. (London)* 138, 50 (1957).
161. Chauvet, J. und Acher, R.: *Ann. endocrinol. (Paris)* 20, 111-5 (1959).
162. Christlieb, M.: *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 194, 44-51 (1940).
163. Cline, T. N., Cole, J. W. und Holden, W. D.: *Surg. Gynec. Obstet.* 96, 674 (1953).
164. Condliffe, P. G.: *J. Biol. Chem.* 216, 455 (1955).
165. Corey, A. T. und Folley, S. J.: *The Neurohypophysis. Proc. Symp. Colston Res. Soc.* 8, 183-201 (publ. 1957).
167. Crawford, J. D. und Pinkham, B.: *J. Pharmacol. and Exper. Ther.* 113, 431 (1951).
168. Crawford, J. D. und Pinkham, B.: *Endocrin.* 55, 521-9 (1954).
169. Crawford, J. D. und Pinkham, B.: *J. Pharmacol. and exper. Ther.* 133, 431 (1955).

170. Crawford, J. D., Schoen, E. J. und Nicosia, A. P.: *Am. Dis. Child.* 83, 91 (1952).
171. Gross, B. A.: *J. Physiol. (London)* 114, 447-53 (1951).
172. Croxatto, H.: *The Neurohypophysis. Sympos. Colston Res. Soc.* 51-63 (publ. 1957).
173. Croxatto, H., Andrade, F. und Barnafi, L.: *Acta physiol. latino-am.* 3, 142-9 (1952).
174. Croxatto, H., Barnafi, L., Lopez, R. und Andrade, F.: *Metabolism* 3, 32-43 (1954).
175. Croxatto, H. und Croxatto, R.: *Science* 95, 101-2 (1942).
176. Croxatto, H., Croxatto, R., Illanes, J. und Salvestrini, H.: *Rev. med. y alimentacion (Chile)* 5, 300 (1942/43).
177. Croxatto, H., Rojas, G. und Barnafi, L.: *Acta physiol. latino-am.* 2, 178-86 (1951).
178. Cushing, H.: *Amer. J. Path.* 9, 539 (1933).
179. Dale, H. H.: *J. Physiol. (London)* 34, 163 (1906).
180. Dale, H. H.: *The Neurohypophysis. Proc. Symp. Colston Res. Soc.* 1956, 1-9. London: Butterworth's Scient. Publ. 1957.
181. Daly, H., Wells, L. J. und Evans, G.: *Proc. Soc. exper. Biol. Med.* 64, 78 (1947).
182. Darmady, E. M., Devant, J., Matthews, E. R. und Stranach, F.: *Clin. Sci.* 19, 2, 229-41 (1960).
183. Darmady, E. M., Griffiths, W. J., Mattingly, D., Spencer, H., Stranach, F. und de Wardener, H. E.: *Lancet* 1, 378 (1955).
184. Davis, J. O., Howell, D. S. und Hyatt, R. E.: *Endocrin.* 55, 409-16 (1954).
185. Delorme, M. L. und Cardit, M.: *Arch. Sci. physiol.* 8, 329 (1954).
186. Deming, Q. B. und Luetscher, J. A.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 73, 171 (1950).
187. Dempster, W. J. und Joeke, A. M.: *J. Physiol.* 128, 122 (1955).
188. Dettelbach, H. R.: *Am. J. Physiol.* 192 (2), 379-86 (1958).
189. Dettelbach, H. R., Sweeney, H. M., Calhoen, D. W. und Edgren, R. A.: *Anat. Rec.* 125, 602 (1956).
190. Dexter, D. und Stoner, H. B.: *J. Physiol. (London)* 118, 486-99 (1952).
191. Dexter, D., Stoner, H. B. und Green, H. N.: *J. Endocrinol.* 11, 142-59 (1954).
192. Diamond, M. C.: *Amer. J. Physiol.* 171, 719 (1952).
193. Dicker, S. E.: *Biochem. J.* 46, 53 (1950).
194. Dicker, S. E.: *J. Physiol. (London)* 122, 149-57 (1953).
195. Dicker, S. E.: *J. Physiol. (London)* 124, 464-75 (1954).

196. Dicker, S. E.: *J. Physiol.* (London) 139, 108-22 (1957).
197. Dicker, S. E. und Ginsburg, M.: *Brit. J. Pharmacol.* 5, 497-504 (1950).
198. Dicker, S. E. und Greenbaum, A. L.: *J. Physiol.* (London) 126, 116-23 (1954).
199. Dicker, S. E. und Greenbaum, A. L.: *J. Physiol.* (London) 127, 39 (1955).
200. Dicker, S. E. und Greenbaum, A. L.: *J. Physiol.* (London) 141, 107-16 (1958).
201. Dicker, S. E. und Heller, H.: *J. Physiol.* (London) 104, 353 (1946).
202. Dicker, S. E. und Heller, H.: *J. Physiol.* (London) 112, 149 (1951).
203. Dicker, S. E., Heller, H. und Hewer, T. F.: *Brit. J. exp. Path.* 27, 158 (1946).
204. Dicker, S. E. und Nunn, J.: *J. Physiol.* (London) 138, 11-3 (1957).
205. Dicker, S. E. und Nunn, J.: *J. Physiol.* (London) 141, 332 (1958).
206. Dicker, S. E. und Tyler, C. M.: *J. Physiol.* (London) 121, 206-14 (1953).
207. Dicker, S. E. und Tyler, C. M.: *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* 63, 690 (1956).
208. Dicker, S. E. und Whyley, G. A.: *J. Physiol.* (London) 146, 33 (1959).
209. Dieckmann, W. J., Egenolf, G. F., Morley, B. und Pottinger, R. E.: *Amer. J. obstet. and gynec.* 60, 1043, (1950).
210. Dingmann, J. F. und Despointes, R. H.: *J. Clin. Endocr. Metab.* 16, 936-7 (1956).
211. Dingmann, J. F. und Thom, G. W.: *J. Clin. Endocr. Metab.* 15, 871-2 (1955).
212. Dlouhá, H., Krecek, J., Kreckova, J. und Vymazalová, M.: *Physiol. Bohemoslov.* 7, 271-81 (1958).
213. Dochios, M. und Dreifuss, L. S.: *Am. J. Med. Sc.* 222, 538 (1951).
214. Donaldson, W. J.: *Clin. Investigation* 26, 1023 (1947).
215. Drager, G. A. und Rennels, E. G.: *Anat. Rec.* 121, 287 (1955).
216. Drill, V. A. und Bristol, W. R.: *Endocrinology* 49, 589 (1951).
217. Drill, V. A. und Frame, B.: *Fed. Proc.* 7, 215 (1948).
218. Dubs, E.: *Amer. J. Dis. Childh.* 77, 114 (1949).
219. Dudley, H. W.: *J. Pharmacol.* 14, 295-312 (1919).
220. Duke, H. W., Pickford, M. und Watt, J. A.: *Quart. J. Exper. Physiol.* 36, 149 (1951).
221. Duncan, L. E., Liddle, G. W., Bartter, F. C. und Buck, K.: *J. Clin. Invest.* 35, 1299 (1956).
222. Van Dyke, H. B.: *Arch. exp. Path. Pharmac.* 114, 262-74 (1926).
223. Van Dyke, H. B.: *Renal Function*, Gostiah Macy jr. Foundation, New York 1950.
224. Van Dyke, H. B.: *Intern. Congr. Physiol. Sci.*, 21st, Buenos Aires Symposium Spec. Lectures 61-70, 1959.

225. Van Dyke, H. B., Adamsons, K. Jr., Engel, S. L.: *Recent Progr. Hormone Res.* 11, 1-41 (1955), edited by G. Pincus. New York: Acad. Press.
226. Van Dyke, H. B. und Ames, R. G.: *Acta endocrinol.* 7, 110 (1951).
227. Van Dyke, H. B., Ames, H. G. und Plough, I. C.: *Trans. Am. Ass. Physiol.* 63, 35 (1950).
228. Van Dyke, H. B., Chow, B. F., Greep, R. O. und Rothen, A.: *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 74, 190-209 (1942).
229. Van Dyke, H. B., Engel, S. L. und Adamsons, K.: *J. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 91, 484 (1956).
230. Earle, D. P., de Bodo, R. C., Schwark, I. L., Farber, S. J., Kurk, M. und Greenberg, J.: *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 76, 608 (1951).
231. Earley, L. E.: *New England J. Med.* 255, 600 (1956).
232. Eggleston, M. G.: *J. Physiol. (London)* 101, 172 (1942).
233. Eglin, J. M. jr. und Jessiman, A. G.: *J. Clin. Endocrin. and Metab.* 19, 369-74 (1959).
234. Eichner, D.: *Zschr. Zellforsch.* 38, 488-508 (1953).
235. Eisen, V. D. und Lewis, A. A. G.: *Lancet* 2, 361-4 (1954).
236. Enemar, A. und Hanström, B.: *Kgl. Fysiograf. Sällsk. Handl. Lund (N. F.)* 67, 1 (1956).
237. Epstein, F. H., Kleeman, C. R. und Hendrick, A.: *J. Clin. Invest.* 36, 629 (1957).
238. Epstein, F. H., Kleeman, C. R., Pursel, S. und Hendrick, A.: *J. Clin. Invest.* 36, 635 (1957).
239. Eränkö, O., Karvonen, M. J., Laamanen, A. und Pitkänen, M. E.: *Acta pharmacol. et toxicol.* 9, 345 (1952).
240. Erspamer, V.: *Pharmacol. Rev.* 6, 425 (1954).
241. Erspamer, V. und Sala, J.: *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* 9, 31 (1954).
242. Eser, S., Tüzünkam, P.: *Am. Endocr. (Paris)* 11, 124-30 (1950).
243. Van Euler, C.: *Acta physiol. scandinav.* 29, 133 (1953).
244. Eversole, W. J., Birnie, J. H., Gaunt, R.: *Endocrinology* 45, 378-82 (1949).
245. Eversole, W. J. und Giere, F. A.: *Fed. Proc.* 13, 42 (1954).
246. Ewer, R. F.: *J. exper. Biol.* 27, 40 (1950); 28, 369-84 (1951).
247. Falkner, R., Hammerschmidt, M. und Neumayr, A.: *Acta med. scandinav.* 151, 474 (1955).
248. Farini, F.: *Abstrakt in Wiener klin. Wschr.* 26, 1867 (1913).
249. Van Fekete, K.: *Endokrinologie* 7, 364 (1930).
250. Fieldman, E. J. und Wood, E. H.: *Anaesthesiologie* 16, 473 (1955).
251. Fisher, C., Ingram, W. R. und Ramson, S. W.: *Diabetes insipidus and the neurohormonal control of water balance.* Edwards Bros., Inc., Ann Arbor, Michigan (1938).

252. Fiske, V. M. und Greep, R. O.: *Endocrinology* 64, 175-85 (1959).
253. Fitzpatrick, R. J.: *The Neurohypophysis: Proc. Sympos. Colst. Res. Soc.* 1956, 203-20.
254. Flax, L. J. und Gersh, I.: *Am. J. Dis. Child.* 89, 602 (1955).
255. Fong, C. T. O., Silver, L., Christman, D. R. und Schwartz, I. L.: *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* 1960, 40/10 (1273-7).
256. Forssman, H.: *Nord. Med.* 16, 3211 (1942).
257. Fraser, A. M.: *J. Physiol. (London)* 101, 236-51 (1942).
258. Frey, E.: *Nierentätigkeit und Wasserhaushalt.* Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1951.
259. Frey, J., Korp, L. und Reichardt, W.: *Klin. Wschr.* 37, 325-9 (1959).
260. Frey und Schirmeister: zit. in Rodeck, 661.
261. Friedberg, V. und Rübenach, I.: *Klin. Wschr.* 35, 974-80 (1957).
262. Friedberg, V., Stark, G., Vorherr, H. und Schäfer, M.: *Schweiz. med. Wschr.* 1960.
263. Friedberg, V. und Vorherr, H.: *Klin. Wschr.* 38, 1155-8 (1960).
264. Friedberg, V., Vorherr, H. und Schulte, G.: *Arch. Gynäk.* 192, 483-91 (1960).
265. Friedman, Sydney M., Friedman, C. L. und Nakashima, M.: *Nature* 180, 194-5 (1957).
266. Friedman, S. M., Hinke, J. A. M. und Friedman, C. L.: *J. Gerontol.* 11, 286 (1956).
267. Friedman, S. M., Webber, W. A., Scherrer, H. F. und Friedman, C. L.: *Can J. Biochem. and Physiol.* 36, 425-31 (1958).
268. Fugo, N. W. und Aragon, G. T.: *Fed. Proc.* 6, 330-1 (1947).
269. Gaddum, J. H.: *Biochem. J.* 24, 939 (1930).
270. Gamble, J. L.: *Chem. Anatomy, Physiology and Pathology of extracellular fluid.* Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass. 1952.
271. Garby, L. und Linderholm, H.: *Acta physiol. scandinav.* 32, 263 (1954).
272. De Garilhe, P. M., Gros, C., Chauvet, J., Fromageot, C., Mialhe-Voloss, C. und Benoit, J.: *Biochim. et Biophys. Acta* 29, 603-11 (1958).
273. Gauer, O. H. und Henry, J. P.: *Klin. Wschr.* 34, 356 (1956).
274. Gauer, O. H., Henry, J. P., Sieker, H. O. und Wendt, W. E.: *J. Clin. Invest.* 33, 287-96 (1954).
275. Gaunt, R., Birnie, J. H. und Eversole, W. J.: *Physiol. Rev.*, Baltimore 1949, 29, 281-310.
276. Gaunt, R., Lloyd, Ch. W. und Chart, J. J.: *Proc. Symp. Colston Res. Soc.* 8, 233-51, publ. 1957.
277. Gaunt, R., Renzi, A. A. und Chart, J. J.: *Amer. J. Physiol.* 176, 621 (1954).

278. Gayer, J.: Verh. Dtsch. Gesellsch. inn. Med. 62. Kongreß, 565-7 (1956).
279. Gayer, J. und Kaufmann, W.: Dtsch. med. Wschr. 86, 1256-9 (1961).
280. Geiling, E. M. K., Britton, S. W. und Calvary, H. O.: Pharmacol. and exp. Therap. 36, 235 (1929).
281. Gellhorn, E.: Physiological Foundations of Neurology and Psychiatry. Univ. of Minnesota Press, Minneapolis, 1953.
282. Gerschenfeld, H. M., Tramezzani, J. H. und de Robertis, E.: Endocrinology 66, 741 (1960).
283. Ghosh, M. N.: Brit. J. Pharmacol. 13, 118-24 (1958).
284. Gibbs, O. S.: J. Pharmacol. Exper. Ther. 40, 129-37 (1930).
285. Giere, F. A. und Eversole, W. J.: Science 120, 395 (1954).
286. Gilman, A. und Goodman, L.: J. Physiol. (London) 90, 113-24 (1937).
287. Ginetsinskii, A. G.: Nature 182, 1218-19 (1958).
288. Ginetsinskii, A. G. und Ivanova, L. N.: Doklady Akad. Nauk. S. S. S. R. 119, 1043-5 (1958).
289. Ginetsinskii, A. G., Zaks, M. G. und Titova, L. K.: Doklady Akad. Nauk. S. S. S. R. 120, 216-8 (1958).
290. Hinsburg, M.: Brit. J. Pharmacol. 6, 411-6 (1951).
291. Ginsburg, M.: Endocrinology 11, 165-76 (1954).
292. Ginsburg, M.: Endocrinology 16, 217-26 (1957).
293. Ginsburg, M. und Brown, L. M.: Brit. J. Pharmacol. 11, 236 (1956).
294. Ginsburg, M. und Brown, L. M.: The Neurohypophysis. London: Butterworth's Scient. Publ. 1957, 109-30.
295. Ginsburg, M. und Heller, H.: J. Endocrinol. 9, 267-73 (1953).
296. Ginsburg, M. und Heller, H.: J. Endocrinol. 9, 274-82 (1953).
297. Ginsburg, M. und Heller, H.: J. Endocrinology 9, 283-91 (1953).
298. Ginsburg, M., Heller, H. und Schmieden, H.: Mem. Soc. Endocrinol. 5, 35 (1955).
299. Glaubach, S. und Molitor, H.: Arch. exp. Path. Pharmacol. 166, 243-64 (1932).
300. Gomori, G.: Amer. J. Path. 17, 395 (1941).
301. Gomori, P., Takács, L. und Nagy, Z.: Acta Med. Acad. Sci. Hung. 11, 365-8 (1957).
302. Gomori, P., Varga, I. und Jakab, L.: Acta Med. Acad. Sci. Hung. 11, 369-70 (1957).
303. Goodman, L. und Gilman, A.: The pharmacol. basis of therapeutics. 1. Aufl. New York: Macmillan 1941, S. 648.
304. Gopaplan, C.: Lancet 1, 304 (1950).
305. Gottschalk, C. W. und Mylle, M.: Am. J. Physiol. 189, 323 (1957).

306. Graser, F.: *Zschr. Kinderheilk.* 70, 387 (1952).
307. Green, J. D. und Van Breemen, V. L.: *Am. J. Anat.* 97, 117 (1955).
308. Greene, E. C.: *Trans. Amer. Phil. Soc.* 27 (1935).
309. Grollman, A. und Woods, B.: *Endocrinology* 44, 409-14 (1949).
310. De Groot, J.: *Nature* 181, 650-1 (1958).
311. Gross, F.: *Klin. Wschr.* 34, 929-41 (1956).
312. Grote, J. W., Jones, E. G. und Kamm, O.: *J. Biol. Chem. (scient. Proc.)* 92, 95 (1931) Baltimore.
313. Guggenheim, K.: *Endocrinology* 55, 156 (1954).
314. Guillemin, R.: *Endocrinology* 55, 156 (1954).
315. Guillemin, R. und Hearn, W. R.: *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 89, 365 (1955).
316. Guillemin, R., Hearn, W. R., Cheek, W. R. und Housholder, D. E.: *Fed. Proc.* 15, 268 (1956).
317. Guillemin, R., Hearn, W. R. und Clayton, G.: *C. R. XX. Congr. Internat. de Physiol.* 72 (1956).
318. Gyermek, L. und von Fekete, G.: *Experientia (Basel)* 11, 238 (1955).
319. Hakuta, N. und Tsukuda, K.: *Japan.* 4600, July 6 (1957).
320. Haldane, J. S. und Priestley, J. G.: *J. Physiol. (London)* 50, 296 (1916).
321. Ham, C. G.: *J. Clin. Invest.* 20, 431 (1941).
322. Ham, C. G. und Landis, E. M.: *J. Clin. Invest.* 21, 455-70 (1942).
323. Handley, C. A.: *J. Pharmacol. and Exper. Ther.* 99, 33 (1950).
324. Handley und Keller: zit. in Rodeck in 662.
325. Hanenson, I. B., Goluboff, B., Grossman, J., Weston, R. E. und Leiter, L.: *Circulation* 13, 242 (1956).
326. Hankiss, J.: *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism* 18, 543-4 (1958).
327. Hansen, J. D. L. und Smith, C. A.: *Pediatrics* 12, 99 (1953).
328. Hanström, B.: *Fysiogr. Sällsk. Förhandl. (Lund)* 22, 1-5 (1952).
329. Hanström, B.: *The Neurohypophysis: Colst. Res. Soc.* 1956, S. 23-37 (publ. in 1957).
330. Hare, R. S., Hare, K. und Phillips, D. M.: *Am. J. Physiol.* 140, 334 (1943).
331. Hare, K., Hickey, R. C. und Hare, R. S.: *Am. J. Physiol.* 134, 240 (1941).
332. Hare, K., Melville, E. V., Chambers, G. H. und Hare, R. S.: *Endocrinology* 36, 323 (1945).
333. Hargitay, B. und Kuhn, W.: *Z. Elektrochem.* 55, 539-58 (1951).
334. Hargitay, B., Kuhn, W. und Wirz, H.: *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta* 9, C 26 (1951).
335. Harris, G. W.: *Philos. Trans. Roy. Soc. London*, B 232, 385-441 (1947).
336. Harris, G. W.: *J. Physiol. (London)* 107, 418-35 (1948).

337. Harris, G. W.: *Physiol. Rev.* 28, 139 (1948).
338. Harris, G. W.: *Neural control of the pituitary gland.* 1955 London: Edward Arnold.
339. Haselbach, C. H. und Piquet, A. R.: *Helv. chim. acta* 35, 2131 (1952).
340. Hawker, R. W.: *Lancet* 262, 53 (1952).
341. Hawker, R. W.: *J. Exper. Physiol.* 41, 301 (1956).
342. Hawker, R. W.: *J. Exper. Physiol.* 41, 301 (1956).
343. Hawker, R. W.: *Endocrinology* 14, 400-10 (1957).
344. Hearn, W. R. und Guillemin, R.: *C. R. XX. Congrès Internat. de Physiol.*, p. 209 (1956).
345. Heidenreich, O.: *Arzneimittelforschung* 7, 439 (1957).
346. Heidenreich, O.: *Dtsch. Med. Wschr.* 86, 674-8 (1961).
347. Heidenreich, O. und Schmidt, L.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. Pharmacol.* 227, 250 (1955).
348. Heilig und Hoff: *Zit. in Rodeck* 662.
349. Heintz, R. und Schneider, E.: *Klin. Wschr.* 35, 819-23 (1957).
350. Heller, H.: *J. Physiol. (London)* 89, 81-95 (1937).
351. Heller, H.: *J. Physiol. (London)* 101, 317 (1942).
352. Heller, H.: *J. Physiol. (London)* 102, 429 (1944).
353. Heller, H.: *J. Physiol. (London)* 106, 28-32 (1947).
354. Heller, H.: *J. Physiol. (London)* 108, 303 (1949).
355. Heller, H.: *Arch. Dis. Childh.* 26, 195 (1951).
356. Heller, H.: *Ciba Found. Colloq. Endocrin.* 4, 463 (1952).
357. Heller, H.: *J. Endocrinol.* 9, VII (1953).
358. Heller, H.: *Neonatal Studies, Vol. III, No I, 31-51 (1954) (publ. by the International Children's Centre).*
359. Heller, H.: *J. Pharmac. and Pharmacol.* 7, 225-47 (1955).
360. Heller, H.: *The Neurohypophysis. Proc. Symp. Colston Res. Soc. 8th, + Bristol 1956, 77-96 (publ. 1957).*
362. Heller, H.: in: *Polypeptides which effect smooth muscles and blood vessels.* Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris 1960.
363. Heller, H. und Blackmore, K. E.: *J. Endocrinol.* 8, 224-8 (1952).
364. Heller, H. und Blackmore, K. E.: *Brit. J. Nutrit.* 7, 349-56 (1953).
365. Heller, H. und Dicker, S. E.: *Proc. R. Soc. Med.* 40, 351 (1946-47).
366. Heller, H., Herdan, G. und Zaidi, S. M. A.: *Brit. J. Pharmacol.* 12, 100-3 (1957).
367. Heller, H., Lederis: *Nature (London)* 182, 1231 (1958).
368. Heller, H. und Pickering, B. T.: *J. Physiol. (London)* 152, 56 (1960).
369. Heller, H. und Pickering, B. T.: *J. Physiol. (London)* 155, 98-114 (1961).
361. Heller, H.: *Ciba Foundation Colloq. on Endocrinol* 11, 3-18 (1957) London, Churchill Ltd.

370. Heller, H. und Schnieden, H.: Zit. bei Heller, H., Mem. Soc. Endocrin, 5, 25 (1955).
371. Heller, H. und Smirk, F. H.: J. Physiol. (London) 292 (1932).
372. Heller, H. und Urban, F. F.: J. Physiol. (London) 85, 502-18 (1935).
373. Heller, H. und Zaidi, S. M. A.: Brit. J. Pharmacol. 12, 284-92 (1957).
374. Heller, H. und Zaimis, E. I.: J. Physiol. (London) 109, 162-9 (1949).
375. Heller, J.: Pflüg. Arch. 157, 298 (1930).
376. Heller, J.: Physiol. Bohemoslov. 9, 283-8 (1960).
377. Hellman, K. und Weiner, J. S.: J. Appl. Physiol. 6, 194 (1953).
378. Henry, J. P., Gauer, O. H. und Reeves, J. L.: Circulations Res. 4, 85-90 (1956).
379. Henry, J. P. und Pearce, J. W.: J. Physiol. (London) 131, 572 (1956).
380. Herken, H.: Dtsch. Med. Wschr. 82, 2177-83 (1957).
381. Herken, H.: Dtsch. Med. Wschr. 83, 2137-8 (1958).
382. Herken, H., Natzschka, J. und Senft, G.: Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 234, 185-93 (1958).
383. Herken, H., Senft, G. und Schaper, J.: Arch. exper. Path. Pharmacol. 230, 284-300 (1957).
384. Hermann, E.: Schweiz. med. Wschr. 85, 1041-5 (1955).
385. Herring, P. T.: Quart. J. exper. Physiol. 8, 245 (1915).
386. Herve, A.: Arch. intern. Physiol. et Biochim. 63, 136-7 (1955).
387. Hess, W. R.: Das Zwischenhirn. Basel: Schwabe 1949.
388. Hickey, R. und Hare, K.: J. Clin. Invest. 23, 768 (1944).
389. Hild, W.: Z. Anat. 115, 459 (1951).
390. Hild, W.: Virchows Arch. 319, 526 (1951).
391. Hild, W.: Z. Zellforsch. 37, 301 (1952).
392. Hild, W.: Z. Zellforsch. 40, 257-312 (1954).
393. Hild, W.: in: Hypothalamic-hypophysial Interrelationships, edited by W. S. Fields, R. Guillemin und C. A. Carton: Springfield, Ill.: Thomas 17 (1956).
394. Hild, W. und Zetler, G.: Arch. exper. Path. Pharmacol. 213, 139-53 (1951).
395. Hild, W. und Zetler, G.: Klin. Wschr. 30, 433 (1952).
396. Hild, W. und Zetler, G.: Z. ges. exper. Med. 120, 236-43 (1953).
397. Hild, W. und Zetler, G.: Pflüger's Arch. ges. Physiol., Bd. 257, 169-201 (1953).
398. Hilton, J. G.: Circulation 21, 1038-46 (1960).
399. Hilton, J. G., Scian, L. F., Westermann, C. D. und Kruesi, O. R.: Science 129, 971 (1959).

400. Hinkle, L. E., Edwards, C. J. und Wolf, S.: J. Clin. Invest. 30, 809 (1951).
401. Hipsley, E. M. und McKellar, J. W.: J. Endocrinol. 19, 345-52 (1959).
402. Hirata, K.: Nippon Naibumpi Gakkai Zasshi 33, 973-8 (1958).
403. Hirata, K.: Nippon Naibumpi Gakkai Shi 34, 168-73 (1958).
404. Hirata, K.: Nippon Naibumpi Gakkai Shi 34, 174-86 (1958).
405. Hiroshige, T.: Saishin Igaku 15, 2743-9 (1960).
406. Hitaka, T.: Igaku Kenkyu 28, 577-87 (1958).
407. Hofbauer, J.: Ztrbl. f. Gynäkol. 42, 745 (1918).
408. Hoff, F.: in Heilmeyer: Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie. Stuttgart, Fischer 1955, S. 634.
409. Hoff und Wermer: zit. in Rodeck 662.
410. Hofmann und Gredner: Wien. med. Wschr. 103, 94-6 (1953).
411. Holecek, V., Polak, H., Blaha, J. und Jirasek, M.: Endokrinologie 32, 38-45 (1954).
412. Holecek, V., Schreiber, V. und Kmentova, V.: Casopis lékařů českých 96, 1060-2 (1957).
413. Hollander, J. W., und Blythe, W. B.: Am. J. Physiol. 198/5, 1129-33 (1960).
414. Hollander, W., Williams, T. F., Fordham, C. C. und Welt, L. G.: J. Clin. Invest. 36, 1059 (1957).
415. Hollander, W., Winters, R. W., Williams, T. F., Bradley, J., Oliver, J. und Welt, L. G.: Am. J. Physiol. 189, 557 (1957).
416. Hollwich: zit. in Rodeck 662.
417. Hörster, F. A., Kuschinsky, G. und Peters, G.: Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 237, 241-6 (1959).
418. Howell, W. H.: J. exper. Med. 3, 245-58 (1898).
419. Howlett, J. und Browne, J. S. L.: Am. J. Physiol. 128, 225 (1940).
420. Huang, J. J.: Chin. J. Physiol. 13, 367 (1937).
421. Hughes, E. C., Lloyd, C. W. und Jones, D.: Am. J. Obstetr. Gynec. 67, 762 (1954).
422. Hurwitz, D. und Bullock: Am. J. Med. Sc. 189, 613 (1935).
423. Ikko, D., Luft, R. und Olivecrona, H.: J. Clin. Endocrinol. 15, 553 (1955).
424. Ingram, W. R., Ladd, L. und Benbow, J. T.: Am. J. Physiol. 127, 544-51 (1939).
425. Itoh, S.: Jap. J. Physiol. 4, 185 (1954).
426. Itoh, S.: Sogo-Igaku 11, 395 (1954).
427. Itoh, S. und Kimura, M.: Jap. J. Physiol. 3, 277 (1953).
428. Ivady, J. und Buyas, G.: Ann. paediatr., Basel, 179, 41-9 (1952).

- 429. Ivanova, L. N.: Bull. Exp. Biol. Med. (U. S. S. R.) 45, 285-9 (1958)
(English translation).
- 430. Jacobson, H. N. und Kellogg, R. H.: Am. J. Physiol. 184, 376 (1956).
- 431. Jaenike, J. R. und Waterhouse, Chr.: Clin. Endocrin. and Metabol. 21,
231-42 (1961).
- 432. Jahn, H., Stéphen, F., Gruner, J. und Stahl, J.: Compt. rend. soc. biol.
152. 1798-1803 (1958).
- 433. James, G. W. L. und Garraway, D. B.: J. Pharm. and Pharmacol. 9, 532-5
(1957).
- 434. Jaquenoud, P. A. und Boissonnas, R. A.: Helv. Chim. Acta 44, 113-22
(1961).
- 435. Jeffers, W. A., Livezey, M. M. und Austin, J. H.: Proc. Soc. Exper. Biol.
a. Med. N. Y., 50, 184 (1942).
- 436. Jenkins, R. und Birnie, J. H.: Anat. Rec. 103, 543 (1949).
- 437. Jessup, D. C., Taylor, N. B. C. und Noble, R. L.: Endocrinology 60, 6-12
(1957).
- 438. Jewell, P. A. und Verney, E. B.: Phil. Trans. B. 240, 197 (1957).
- 439. Imanaga, H., Kondo, T. und Mori, J.: J. Clin. Endocrin. a. Metab. 17,
1081-7 (1957).
- 440. Jones, A. M. und Schlapp, W.: J. Physiol. (London) 87, 144-57 (1936).
- 441. Jones, J. Ch.: Proc. Symp. Colston Res. Soc. 8, 253-75, publ. 1957.
- 442. Jones, R. V. H. und de Wardener, H. E.: Brit. M. J., i: 271 (1956).
- 443. Jores, A. und Beck, H.: Dtsch. Z. Nervenheilkunde 138, 4 (1935).
- 444. Jørgensen, C. B.: Acta physiol. Scand. 22, Suppl. 78 (1950).
- 445. Jungbluth, P. und Kuschinsky, G.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 225,
533 (1955).
- 446. Kahlson, G. und von Wertz, R.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 148,
173 (1930).
- 447. Kakhana, M. S.: Problemy Endokrinol. Gormonoterap. 3(4), 50-7 (1957).
- 448. Kalliala, H. und Karvonen, M. J.: Ann. Med. exper. Biol. Fenn. 29, 233-41
(1951).
- 449. Kalliala, H., Karvonen, M. J. und Lappänen, V.: Ann. Med. exper. Biol.
Fenn. 30, 96-107 (1952).
- 450. Kamm, O., Aldrich, T. B., Grote, G. W., Rowe, L. W. und Bugbee, E. P.:
J. Amer. Chem. Soc. 50, 573-601 (1928).
- 451. Karady, S., Browne, J. S. L. und Selye, H.: J. Exp. Physiol. 28, 23 (1938).
- 452. Katsoyannis, P. G., Gish, D. T. und du Vigneaud, V.: J. Am. Chem. Soc.
79, 4516-20 (1957).
- 453. Katsoyannis, P. G. und du Vigneaud, V.: J. Biol. Chem. 233, 1352-4 (1953).

454. Katsoyannis, P. G. und du Vigneaud, V.: Arch. Biochem. Biophys. 78, 555-62 (1958).
455. Katsoyannis, P. G. und du Vigneaud, V.: Nature 184, 1465 (1959).
456. Kaufmann: zit. in Rodeck 661.
457. Kelsall, A. R.: J. Physiol. (London) 109, 150 (1949).
458. Kent, J. F., Baker, B. L., Pliske, E. C., van Dyke, J. G. und Bethell, F. H.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 89, 142-5 (1955).
459. Kerpel-Fronius, E., Vönöczky und Kelemen, J.: Experientia (Basel) 4, 229 (1948).
460. Kestranek, Molitor und Pick: zit. in Rodeck 660.
461. Kharvar, J. und Golechek, V.: Problemy Endokrinol. Gormonoterap.: 3 (2), 17-25 (1957).
462. Kiessling, H. und Elmquist, A.: Acta Endocrinol. 28, 507-23 (1958).
463. Kimbrough, R. D. und du Vigneaud, V.: J. Biol. Chem. 236, 778-80 (1961).
464. Kirman, B. H., Black, J. A., Wilkinson, R. H. und Evans, P. R.: Arch. Dis. Childh. 31, 59 (1956).
465. Kivalo, E. und Rinne, U. K.: Acta Endocrinol. 34, 8-18 (1960).
466. Kleeman, C. R., Maxwell, M. H., Rockney, R. und Twiss, M.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 96, 189-91 (1957).
467. Kleeman, C. R., Rubini, M. E., Lamdin, E. und Epstein, F. H.: J. Clin. Invest. 34, 448 (1955).
468. Klisieceki, A., Pickford, M., Rothschild, P. und Verney, E. B.: Proc. Roy. Soc. London, Biol. Sc. 112, 496 (1933).
469. Knobil, E. und Greep, R. O.: Endocrinol. 62, 61-3 (1958).
470. Knoche, Z. Zellforsch. 45 (1956).
471. Knoefel, P.: Anaesthesist 4, 203 (1955).
472. Knoefoed-Johnsen, V. und Ussing, H. H.: Acta physiol. scandinav. 28, 60 (1953).
473. Koella, W.: Helvet. physiol. acta 7, 498 (1949).
474. von Korschegg, A. und Schuster, E.: Dtsch. med. Wschr. 41, 1091 (1915).
475. Konzett, H., Berde, B. und Cerletti, A.: Schweiz. med. Wschr. 86, 226, (1956).
476. Kotasek, A.: Exc. med. 11, 449 (1958).
477. Kovach, J.: Kongreßzbl. inn. Med. 166, 176 (1956).
478. Kovačs, K.: Naturwissenschaften 43, 425 (1956).
479. Kovačs, K.: Endokrinologie 34, 278-88 (1957).
480. Kovačs, K. und Bachrach, D.: Acta med. Scand. 141, 137 (1951).
481. Kovačs, K., Bachrach, D., Jakobovits, A., Horvath, E. und Korpassy, B.: Endokrinologie 31, 17 (1954).

482. Kovačs, K., Bachrach, D., Jakobovits, A., Horvath, E. und Korpassy, B.: Endokrinologie 31, 149 (1954).
483. Kovačs, K., Bachrach, D., Jakobovits, A., Horvath, E., Sztanojevits, A. und Korpassy, B.: Acta morphol. Hung. 4, 409 (1954).
484. Kovačs, K., Kovačs, B., Kovačs, G. S. und Petri, G.: Endokrinologie 34, 32-6 (1957).
485. Kratzsch, E.: Z. Zellforsch. 36, 371-80 (1951).
486. Küchel, O. und Vanecek, J.: Endokrinologie 34, 305-9 (1957).
487. Küchel, O. und Vanecek, J. und Jelinek, J.: Endokrinologie 34, 309-15 (1957).
488. Kugel: zit. in Rodeck 662.
489. Kuschinsky, G.: Taschenbuch der mod. Arzneibehandlung. Stuttgart-Thieme 1958, S.212-3.
490. Kuschinsky, G. und Bundschuh, H. E.: Arch. exper. Path. und Pharmacol. 192, 683 (1939).
491. Kustner: Arch. Gynäk. 123, 331 (1928).
492. Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
493. Ladd, M.: J. Appl. Physiol. 4, 602 (1952).
494. Lamdin, E., Kleeman, C. R., Rubini, M. und Epstein, F. H.: J. Clin. Invest. 35, 386 (1956).
495. Laragh, J. H., van Dyke, H. B., Jacobson, J., Adamsons, K. Jr. und Engel, S.: J. Clin. Invest. 35, 897 (1956).
496. Larson, E.: J. Pharmacol. 54, 151 (1935).
497. Lauber, J. K. und Eversole, W. G.: Endocrinology 64, 316-8 (1959).
498. Lauson, H. D., Amer. J. Med. 11, 135 (1951).
499. Lauson, H. D. und Bocanegra, M.: Am. J. Physiol. 200, 493-7 (1961).
500. Law, H. D. und du Vigneaud, V.: J. Am. Chem. Soc. 82, 4579-81 (1960).
501. Lawler, C. H. und du Vigneaud, V.: Proc. Soc. exper. Biol. Med. (N. Y.) 84, 114-6 (1953).
502. Leaf, A., Anderson, J. und Page, L. B.: J. Gen. Physiol. 41, 657-68 (1958).
503. Leaf, A., Bartter, F. C., Santos, R. F. und Wrong, O.: J. Clin. Invest. 32, 868-78 (1953).
504. Leaf, A. und Mamby, A. R.: J. Clin. Invest. 31, 60-71 (1952).
505. Leaf, A., Mamby, A. R., Rasmussen, H. und Marasco, J. P.: J. Clin. Invest. 31, 914 (1952).
506. Lee, J. und Bisset, G. W.: Proc. R. Soc. Med. 51, 361-2 (1958).
507. Lemaire, R., Boura, M. und Allegrini, J.: Compt. rend. soc. biol. 152, 966-9 (1953).
508. Lero, J. und Micković: Archiv farm. 6, 13-4 (1956).

- 509. Leslie, S. H. und Ralli, E. P.: *Endocrinology* 41, 1 (1947).
- 510. Leveque, T. F. und Scharrer, E.: *Endocrinology* 52, 436-47 (1953).
- 511. Leveringhaus, H.: *Z. klin. Med.* 148, 12 (1951).
- 512. Levinger, E. L. und Escamilla, R. F.: *J. Clin. Endocrinol.* 15, 547 (1955).
- 513. Levinsky, N. G. und Sawyer, W. H.: *Endocrinology* 51, 110 (1952).
- 514. Levitt, G.: *J. Clin. Invest.* 15, 135-41 (1936).
- 515. Lewis, A. A. G.: *Lancet*, ii, 1183 (1952).
- 516. Lewis, A. A. G.: *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.* 13, 36 (1953).
- 517. Lewis, A. A. G.: *J. Clin. Endocrinol. a. Metabolism* 13, 769-72 (1953).
- 518. Lewis, Ashken, Clayton, Osborn und Sinclair: zit. in Rodeck 662.
- 519. Lewis, A. A. G. und Chalmers, T. M.: *Clin. Sci.* 10, 137 (1951).
- 520. Lewis, A. A. G. und Chalmers, T. M.: zit. in Rodeck 661.
- 521. Lichtwitz, A., Hioco, D. und Delaville, M.: *Ann. endocrinol. (Paris)* 16, 819-29 (1955).
- 522. Light, A., Acher, R. und du Vigneaud, V.: *J. Biol. Chem.* 228, 633-41 (1957).
- 523. Light, A. und du Vigneaud, V.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 98, 692-6 (1958).
- 524. Lindquist, K. M. und Rowe, L. W.: *J. Am. Pharmaceutical Assoc.* 38, 227-31 (1949).
- 525. Linke, A. und Dowlatabadi, H.: *Klin. Wschr.* 36, 78-82 (1958).
- 526. Linneweh, F., Buchborn, E. und Delbrick, B.: *Klin. Wschr.* 35, 321-7 (1957).
- 527. Lipschitz und Stockey: zit. in Rodeck 662.
- 528. Lipsett, M. B., MacLean, J. P., West, C. D., Li, M. C. und Pearson, O. H.: *J. Clin. Endocrinol.* 16, 183 (1956).
- 529. Lipsett, M. B. und Pearson, O. H.: *J. Lab. and Clin. Med.* 49, 190 (1957).
- 530. Liu, S. H. und Noble, R. L.: *J. Physiol. (London)* 93, 13 (1938).
- 531. Ljunberg, E.: *Acta med. scandin. Suppl.* 186 (1947).
- 532. Lloyd, C. W., Lobotsky, J.: *J. Clin. Endocrin.* 10, 318 (1950).
- 533. Lloyd, C. W. und Pierog, S.: *Endocrinology* 56, 718-26 (1955).
- 534. Lockett, M. F.: *Ciba Found. Coll. on Endocrinol., London-Churchill* 4, 517-24 (1952).
- 535. Long, C. N. M.: *Rec. Prog. Horm. Res.* 7, 75 (1952).
- 536. Love, A. H. G., Roddie, R. A., Rosenzweig, J. und Shanks, R. G.: *Clin. Sci.* 16, 281-96 (1957).
- 537. Ludeman, H., Raisz, L. G. und Wirz, H.: *Am. J. Physiol.* 166, 416 (1951).
- 538. Lüderitz, B.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 196, 318 (1949).
- 539. Luetscher: zit. in Rodeck 660.

- 540. Luetscher, J. A. und Johnson, B. B.: J. Clin. Invest. 33, 1141 (1954).
- 541. Lutz, W. B., Ressler, Ch., Nettleton, D. E. und du Vigneaud, V.:
J. Am. Chem. Soc. 81, 167-73 (1959).
- 542. MacArthur, C. G.: Science 73, 448 (1931).
- 543. McCance, R. A.: Am. J. Med. 9, 229 (1950).
- 544. McCance, R. A. und Wilkinson, E.: J. Physiol. 106, 256 (1947).
- 545. McCance, R. A. und Young, W. F.: J. Physiol. (London) 99, 265 (1941).
- 546. McCann, S. M. und Brobeck, J. R.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 102, 319-
25 (1959).
- 547. McCann, S. M. und Haberland, P.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 102,
319-25 (1959).
- 548. McCann, S. M. und Taleisnik, S.: Am. J. Physiol. 199, 847-50 (1960).
- 549. McCartney, C. P., Vallach, F. J. und Pottinger, R. E.: Am. J. Obst. a. Gynec.
63, 847 (1952).
- 550. McCreary, A. B.: Am. J. Obst. a. Gynec. 75, 1174-9 (1958).
- 551. McCreary, A. B., Adams, J. Q. und Overmann, R. R.: J. Lab. a. Clin. Med.
49, 626-9 (1957).
- 552. MacDonald, W. P.: Pediatrics 15, 298 (1955).
- 553. MacFarlane, W. V. und Robinson, K. W.: J. Physiol. (London) 135, 1
(1957).
- 554. Malaguzzi-Valeri und Mininni-Montesano: zit. in Rodeck 662.
- 555. Malandra, B.: Z. Zellforsch. 43, 594-610 (1956).
- 556. Malandra, B. und Corbetta, S.: zit. in Cavallero, Dova und Rossi 151.
- 557. Marson: zit. in Rodeck 661.
- 558. Martin, H. F. und White, H. L.: Am. J. Physiol. 170, 532 (1952).
- 559. Martin, S. J., Herrlich, H. C. und Fazekas, J. F.: Am. J. Physiol. 127, 51
(1939).
- 560. Marx, H.: Klin. Wschr. 5, 92 (1926).
- 561. Marx, H. und Schneider, K.: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 176, 24 (1934).
- 562. Mathe, J. und Altman, J.: Presse méd. 62, 983 (1954).
- 563. Mazur, A. und Shorr, W.: J. Biol. Chem. 176, 771-87 (1948).
- 564. Melville, K. L.: J. Exper. Med. 65, 415-29 (1937).
- 565. Melville, Paine und Weber: zit. in Rodeck 661.
- 566. Meroney, W. H., Rubini, M. E. und Blythe, W. B.: Ann. Internal Med. 48,
562 (1958).
- 567. Meyer, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. 83, 1 (1905).
- 568. Miles und de Wardener und McSwiney: zit. in Rodeck 662.
- 569. Miller, G. E. und Townsend, C. E.: J. Clin. Invest. 33, 549-54 (1954).
- 570. Miller, J. H. und Bogdonoff, M. D.: J. Appl. Physiol. 6, 509 (1954).

571. Mirsky, I. A., Futterman, P., Kaplan, S. und Broh-Kahn, R. H.:
J. Lab. and Clin. Med. 40, 17 (1952).
572. Mirsky, I. A. und Stein, M.: Science 118, 602 (1953).
573. Mirsky, I. A., Stein, M. und Paulisch, G.: Endocrinology 54, 491-505
(1954).
574. Mirsky, I. A., Stein, M. und Paulisch, G.: Endocrinology 54, 691-7
(1954).
575. Mirsky, I. A., Stein, M. und Paulisch, G.: Endocrinology 55, 28 (1954).
576. Moehlig, R. C. und Joffe, L.: J. Lab. a. Clin. Med. 27, 1009 (1942).
577. Molitor und Pick: zit. in Rodeck 662.
578. Møller, K.: Arch. exper. Pathol. u. Pharmakol. 126, 180 (1927).
579. Møller, K. O.: Pharmakologie. 3. Aufl. Schwabe u. Co., Basel-Stutt-
gart 1958, S. 554.
580. Møller-Christensen, E.: Acta endocrin. (Kopenhagen) 6, 153-60 (1951).
581. Morel, F., Maetz, J. und Lucarain, Cl.: Biochim. et Biophys. Acta 28,
619-26 (1958).
582. Moreno, V. S., Croxatto, H., Aliste, N. und Ampuero, O.: Endocrino-
logy 57, 658 (1955).
583. Morgan, H. G., Forrest, A. P. M. und Lowe, K. G.: Lancet 2, 645 (1955).
584. Mosier, H. D.: Endocrinology 57, 661 (1955).
585. Motzfeldt, K.: Boston Med. Surg. J. 174, 644 (1916).
586. Motzfeldt, K.: J. Exper. Med. 25, 153 (1917).
587. Mukherjee, C.: J. Obst. a. Gynaec. Brit. Emp. 48, 586 (1941).
588. Müller-Hartburg, W., Nesvadba, H. und Tuppy, H.: Arch. Gynäkol. 191,
442-56 (1959).
589. Munsick, R. A., Sawyer, W. H. und van Dyke, H. B.: Endocrinology 63,
688-93 (1958).
590. Munsick, R. A., Sawyer, W. H. und van Dyke, H. B.: Endocrinology 66,
860-71 (1960).
591. Nagasawa, K., Nakayama, G., Serizawa, J., Sato, H. und Shirai, J.:
Eisei Shikenjo Hokoku 75, 5-6 (1957).
592. Nelson, E. E. und Woods, G. G.: J. Pharmacol. a. Exper. Therap. 50,
241-53 (1934).
593. Nichols, B. Jr. und Guillemin, R.: Endocrinology 64, 914-20 (1959).
594. Nielsen, A. Th.: Acta Endocrinol. 29, 561-4 (1958).
595. Nielsen, A. Th. und Hamburger, C.: Acta pharm. et toxicol. 12, 200
(1956).
596. Noble, R. L.: The Neurohypophysis, London, S. 97-108 (1957) (edited
by H. Heller).

597. Noble, R. L., Plunkett, E. R. und Taylor, N. B. G.: *Rec. Progr. Horm. Res.* N. Y., 5, 263-304 (1950).
598. Noble, R. L., Rinderknecht, H. und Williams, P. C.: *J. Physiol. (London)* 96, 293-301 (1939).
599. Noble, R. L. und Taylor, N. B. G.: *J. Physiol. (London)* 122, 220-37 (1953).
600. O'Connor, W. J. und Verney, E. B.: *Quart. J. Exper. Physiol.* 31, 393 (1942).
601. O'Connor, W. J. und Verney, E. B.: *Quart. J. Exper. Physiol.* 33, 77 (1945).
602. Oehme, C.: *Z. exper. Med.* 9, 251 (1919).
603. Oldham, F. K.: *Am. J. Physiol.* 115, 275-80 (1936).
604. Olivecrona, H.: *Nature, London*, 173, 1001 (1954).
605. Oliver, G. und Schäfer, E. A.: *J. Physiol. (London)* 18, 277-9 (1895).
606. Oliver, J., MacDowell, M., Welt, L. G., Holliday, M. A., Hollander, W. Jr., Winters, R. W., Williams, T. F. und Segar, W. E.: *J. Exper. Med.* 106, 563 (1957).
607. Orloff, J., Wagner, H. N. Jr. und Davidson, D. G.: *J. Clin. Invest.* 37, 458-64 (1958).
608. Ortmann, P.: *Z. Zellforsch.* 36, 92-140 (1951).
609. Ott, I. und Scott, J. C.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 8, 48 (1910).
610. Page, E. W.: *Am. J. Obst. Gynec.* 52, 1014-21 (1946).
611. Page, I. H.: *Physiol. Rev.* 34, 563 (1954).
612. Page, L. B. und Reem, J. H.: *Am. J. Physiol.* 171, 572 (1952).
613. Papper, S., Saxon, L., Burg, M. B., Seifer, H. W. und Rosenbaum, J. D.: *J. Lab. Clin. Med.* 50, 692 (1957).
614. Pardoe, A. U. und Weatherall, M.: *J. Physiol. (London)* 127, 201 (1955).
615. Paterson, L.: *J. Obstetr. Gynaec. Brit. Emp.* 61, 223 (1954).
616. Paton, D. N. und Watson, A.: *J. Physiol. (London)* 44, 413 (1912).
617. Paulisch, G.: *Pflüger's Arch. ges. Physiol.* 264, 314-24 (1957).
618. Peeters, G. und Coussens, R.: *Arch. int. Pharmacodyn.* 84, 209-20 (1950).
619. Perry, W. F. und Tyles, T. W.: *J. Clin. Endocrin. Metab.* 13, 64 (1953).
620. Peters, G.: *Arch. exper. Pathol. Pharmacol.* 135, 344-50 (1959).
621. Pichler, E.: *Nervenarzt* 18, 511 (1947).
622. Pickford, M.: *J. Physiol. (London)* 95, 226 (1939).
623. Pickford, M.: *Physiol. Rev.* 25, 573 (1945) Baltimore.
624. Pickford, M.: *J. Physiol. (London)* 106, 264-70 (1947).
625. Pickford, M.: *Pharmacol. Rev.* 4, 254 (1952).
626. Pickford, M.: in: *Lectures on the Scientific Basis of Medicine* 4, 286 (1954-55).
627. Pickford, M.: in: *Polypeptides which affect smooth muscles and blood vessels.* Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris (1960).

628. Potter, H. D. und Sutfin, D. C.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 106, 511-13 (1961).
629. Poulsson, L. T.: Z.f.d.ges.exper. Med. 577 (1930).
630. Priestley, J. G.: J. Physiol. (London) 50, 304 (1916).
631. Priestley, J. G.: J. Physiol. (London) 55, 305 (1921).
632. Le Quesne, L. P. und Lewis, A. A. G.: Lancet 1, 153 (1953).
633. Le Quesne, L. P.: Lancet 1, 172 (1954).
634. Ragan, C., Ferrebee, J. W., Phyfe, P., Archley, D. W. und Loeb, R. F.: Am. J. Physiol. 131, 73 (1940).
635. Raisz, L. J., McNeely, W. F. und Saxon, L.: J. Lab. Clin. Med. 52, 437-45 (1958).
636. Raisz, L. J., McNeely, W. F., Saxon, L. und Rosenbaum, J. D.: J. Clin. Invest. 36, 767 (1957).
637. Ralli, E. P. und Leslie, S. H.: Progr. Clin. Endocrin. 557 (1950).
638. Ralli, E. P., Leslie, S. H., Stueck, G. H. Jr. und Laken, B.: Am. J. Med. 11, 157 (1951).
639. Ralli, E. P., Raisz, L. G., Leslie, S. H., Dumm, M. E. und Laken, B.: Am. J. Physiol. 163, 141-7 (1950).
640. Ralli, E. P., Robson, J. S., Clarke, D. und Hoagland, Ch. L.: J. Clin. Invest. 24, 316-25 (1945).
641. Ranson, S. W., Fischer, V. und Ingram, W. R.: Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. 17, 410-32 (1938).
642. Ranson, S. W. und Magoun, H. W.: Erg. Physiol. 41, 56-163 (1939).
643. Raskova, H.: Léčba spánkem, St. zdrav. nakladatelství, Praha 1956.
644. Rasmussen, H. und Craig, L.: Endocrinology 68/6, 1051-5 (1961).
645. Rasmussen, H., Schwartz, I. L., Schoessler, M. A. und Hochster, G.: Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 46, 10, 1278-87 (1960).
646. Rawford and Pinkham: zit. in Rodeck 662.
647. Rechnitzer, P. A. und Noble, R. L.: Proc. Roy. Soc. Can. 44, 243-4 (1950).
648. Reiman, A. S. und Schwartz, W. B.: New England J. Med. 255, 195 (1956).
649. Rennels, E. G. und Drager, G. A.: Anat. Rec. 122, 193 (1955).
650. Ressler, Ch. und Rachele, J. R.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 98, 170-4 (1958).
651. Rhodin, J.: Am. J. Med. 24, 661 (1958).
652. Richter, H. S.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 97, 141-4 (1958).
653. Riva, G.: Helv. med. Acta 23, 359-80 (1956).
654. Robinson, F. H. und Farr, L. E.: Ann. Int. Med. 14, 42 (1940).
655. Robinson, J. R.: Reflections on Renal Function. Oxford: Blackwell, 1954.

656. Robinson, K. W., Hawker, R. W. und Robertson, P. A.: J. Clin. Endocrinol. a. Metab. 17, 320-2 (1957).
657. Robinson, K. W. und MacFarlane, W. V.: Australian J. Biol. Sci. 9, 130 (1956).
658. Rodeck, H.: Erg. inn. Med. u. Kinderheilkunde 6, 185-277 (1955).
659. Rodeck, H.: Habil.-Schr. Düsseldorf 1956.
660. Rodeck, H.: Ärztl. Wschr. 12, 881-8 (1957).
661. Rodeck, H.: Ärztl. Wschr. 13, 52-82 (1958).
662. Rodeck, H.: Ärztl. Wschr. 13, 123-8 u. 152-7 (1958).
663. Rodeck, H. und Kaulen: Z. Kinderheilk. 77 (1955).
664. Rodeck, H., Lederis, L. und Heller, H.: J. Endocrinol. 21, 225-8 (1960).
665. Roemmelt, J. C., Sartorius, O. W. und Pitts, R. F.: Am. J. Physiol. 159, 124 (1949).
666. Roffi, J.: Compt. rend. soc. biol. 152, 741-3 (1958).
667. Romeis, B.: in: Handbuch mikr. Anat. VI, 3. Hypophyse (Berlin 1940).
668. Rosenbaum, J. D., Papper, S., Cohan, H. W. und McLean, R.: J. Clin. Invest. 36, 1202 (1957).
669. Rosenblum, I.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N. Y., 89, 84-5 (1955).
670. Rossenbeck: Schweiz. med. Wschr. 1067 (1927).
671. Rothballe, A. B.: Anat. Rec. 115, 21-41 (1953).
672. Röttger, H.: Habilitationsschrift, Düsseldorf 1953.
673. Roussak, N. J. und Oleesky, S.: Quart. J. Med. 23, 147 (1954).
674. Royce, P. C. und Sayers, G.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 98, 677-80 (1953).
675. Rubini, M. E., Blyth, W. B. und Meroney, W. F.: J. Clin. Invest. 36, 926 (1957).
676. Rydin, H. und Verney, E. B.: Quart. J. Physiol. 27, 343-74 (1933).
677. Saffran, M. und Schally, A. V.: Canad. J. Biochem. a. Physiol. 33, 408 (1955).
678. Saffran, M., Schally, A. V. und Benfey, B. C.: Endocrinology 57, 439-44 (1955).
679. Sager: zit. in Rodeck 662.
680. Samaan, A.: J. Physiol. (London) 85, 37-46 (1935).
681. Sartorius, O. W. und Roberts, K.: Endocrinology 45, 273-83 (1949).
682. Sato, G.: Arch. exper. Path. Pharmakol. 131, 45-69 (1928).
683. Sawyer, W. H.: The Neurohypophysis: Symp. Colst. Res. Soc. 171-82 (publ. in 1957).
684. Sawyer, W. H.: Am. J. Physiol. 189, 564 (1957).
685. Sawyer, W. H.: Endocrinology 63, 694-8 (1958).

- 686. Sawyer, W. H.: *Endocrinology* 66, 112-20 (1960).
- 687. Sawyer, W. H. und Gernandt, B. E.: *Am. J. Physiol.* 185, 209 (1956).
- 688. Sawyer, W. H. und M. K.: *Physiol. Zool.* 25, 84-98 (1952).
- 689. Sawyer, W. H. und Schisgall, R. M.: *Am. J. Physiol.* 187, 312 (1956).
- 690. Sawyer, W. H., Travis, D. F. und Levinsky, N. G.: *Am. J. Physiol.* 163, 364-69 (1950).
- 691. Schade, H.: *Die physikalische Chemie in der Inneren Medizin*, Dresden 1923; *Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe*, Berlin 1924.
- 692. Schaffer, N. K., Cadden, J. F. und Stander, H. J.: *Endocrinology* 28, 701-6 (1941).
- 693. Schally, A. V., Saffran, M. und Zimmermann, B.: *Biochem. J.* 70, 97-103 (1958).
- 694. Schapiro, Sh., Marmorston, J. und Sobel, H.: *Endocrinology* 62, 278-82 (1958).
- 695. Scharrer, E.: *Z. vergl. Physiol.* 11, 767 (1930).
- 696. Scharrer, E. und B.: *Rec. Progr. Hormone Res.* 10, 183-240 (1954).
- 697. Schiebler, T. H.: *Z. Zellforsch.* 36, 563 (1952).
- 698. Schiebler, T. H.: *Endokrinologie* 31, 1-16 (1954).
- 699. Schiller, J., Lapidus, S. und Euppert, J.: *Semaine Hôp.* 2390 (1951).
- 700. Schindl, I.: *Helv. med. Acta* 19, 238 (1952).
- 701. Schoen, E. J.: *J. Appl. Physiol.* 10, 267 (1957).
- 702. Schreiber, V.: *I. Cast. Prac. Lek.* 2, 153 (1950).
- 703. Schrieber, V. I.: *Endokrinologie* 31, 259-71 (1956).
- 704. Schröder, R. und Rott, D.: *Klin. Wschr.* 37, 1175-81 (1959).
- 705. von Schumann, H. J.: *Med. Klin.* 1772 (1953).
- 706. Schwartz, I. L., Rasmussen, H., Schoessler, M. A., Silver, L. und Fong, C. T. O.: *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* 46/10, 1288-98 (1960).
- 707. Sellwood, R. V. und Verney, E. B.: *Phil. Trans. B.* 238, 361-96 (1955).
- 708. Selkurt, E.: *Physiol. Rev.* 34, 287 (1954).
- 709. Selkurt, E.: *Ann. Rev. Physiol.* 21, 117-50 (1959).
- 710. Selye, H. H. und Hall, C. E.: *Anat. Rec.* 86, 579 (1943).
- 711. Senft, G.: *Arch. exper. path. Pharmacol.* 232, 256-9 (1957).
- 712. Shannon, J. A.: *J. exper. Med.* 76, 371-99 (1942).
- 713. Shay, H., Kolm, R. und Fels, S. S.: *Gastroenterology* 4, 257 (1945).
- 714. Shenger, I. F.: *Farmakol. i Toksikol.* 21, 4, 73-4 (1958).
- 715. Shorr, E.: *Trans. 2nd Conf. on Renal Function*. New York: J. Macy Foundation (1950).
- 716. Shorr, E.: *Harvey Lect.* 50, 112 (1954-55).

717. Sieker, H. O., Gauer, O. H. und Henry, J. P.: J. Clin. Invest. 33, 572 (1954).
718. Silvette, H.: Am. J. Physiol. 128, 747 (1940).
719. Silvette, H. und Britton, S. W.: Am. J. Physiol. 123, 630-69 (1938).
720. Silvette, H. und Britton, S. W.: Science 88, 150 (1938).
721. Sirek, O. V. und Best, C. H.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 80, 594 (1952).
722. Slessor, A.: J. Clin. Endocrinol. 2, 700-23 (1951).
723. Sloper, J. C.: J. Anat. 89, 301 (1955).
724. Sloper, J. C.: Proc. Roy. Soc. Med. 51, 335-9 (1958).
725. Sloper, J. C. und Adams, C. W. M.: Excerpta Medica 8, 878 (1955).
726. Slotnik, I. L. und Tiegländ, J. D.: J. Am. Med. Ass. 146, 1126 (1951).
727. Smelik, P. G. und de Wied, D.: Experientia 14, 17-8 (1958).
728. Smith, C. A., Yudkin, S., Young, W., Minkowski, A. und Cushman, M.: Pediatrics 3, 34 (1949).
729. Smith, H., Wesson, L. G., Anslow, W. P. und Smith, W. H.: Bull. N. Y. Acad. Med. 24, 586 (1948).
730. Smith, H. W.: The Kidney, Structure and Function on Health and Disease. Oxford University Press, New York 1951.
731. Smith, H. W.: The Principles of Renal Physiology. New York: Oxford University Press 1956.
732. Smith, P. E.: Am. J. Physiol. 99, 345-8 (1932).
733. Sobel, H., Levy, R. S., Marmorston, J., Schapiro, Sh. und Rosenfeld, Sh.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 89, 10-3 (1955).
734. Sparmann, G. und Schneider, G.: Naturwissenschaften 298 (1955).
735. Spatz et al.: zit. in Rodeck 660.
736. Speck: zit. in Rodeck 662.
737. Starling, E. H.: The Fluids of Body. London 1909.
738. Starling, E. H. und Verney, E. B.: Proc. Roy. Soc. Biol. Sc. 97, 321-63 (1925).
739. Stehle, R. L.: J. Biol. Chem. 102, 573 (1933).
740. Stehle, R. L.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 175, 471 (1934).
741. Stein, M., Jinks, R. und Mirsky, I. A.: Endocrinology 51, 492-503 (1952).
742. Stein, M., Schwartz, R. und Mirsky, I. A.: J. Clin. Invest. 33, 77 (1954).
743. Stephan, F., Jahn, H., Bord, G. und Stahl, M. J.: Semaine Hôp. 32, 22 (1956).
744. Stephan, F., Jahn, H. und Stahl, M. J.: Compt. rend. soc. biol. 151, 1580-3 (1957).
745. Stewart, G. A.: Ann. endocrinol. (Paris) 18, 196-203 (1957).
746. Stewart, J. D. und Rourke, G. M.: J. Clin. Invest. 17, 413 (1938).

747. Stoepel, K.: Arzneimittelforschung 5, 569 (1955).
748. Stoklaska, E. und Wintersberger, E.: Arch.exper.Path.Pharmakol. 236, 358-64 (1959).
749. Strauss, M. B., Rosenbaum, J. D. und Nelson, W. P.: J. Clin. Invest. 29, 1053 (1950).
750. Studer, R. O. und du Vigneaud, V.: J. Am. Chem. Soc. 82, 1499-1501 (1960).
751. Stueck Jr. J. H., Leslie, S. H. und Ralli, E. P.: Endocrinology 44, 325 (1949).
752. Stutinsky, F.: Arch.anat.microscop.et morphol.exptl. 46, 95-158 (1957).
753. Suzuki, M.: J. Jap. obstetr. gynec. Soc. 1, 2 (1954).
754. Swingle, W. W., Brannick, L. J., Barrett, W., Le Brie, S. J. und Parlow, A. F.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 91, 223 (1956).
755. Swingle, W. W., Fedor, E. J., Ben, M., Maxwell, R., Baker, G. und Barlow, G.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 82, 571 (1953).
756. Talbot, N. B., Sobel, E. H., McArthur, J. W. und Crawford, J. D.: Functional Endocrinology from Birth to Adolescence. Harvard University Press, Cambridge, Mass. 1952.
757. Taubert, M. und Henn, H.: Ärztl. Forschung 11, 86-92 (1957).
758. Taubert, M. und Pfeffer, K.: Ärztl. Forschung 11, 6, 317 (1957).
759. Taylor, N. B. G. und Walker, J. M.: J. Physiol. (London) 113, 412-8 (1951).
760. Teel, H. M. und Reid, D. E.: Endocrinology 24, 297-310 (1939).
761. Thauer, R.: Medizinische 21, 792 (1957).
762. Theobald, G. W.: J. Physiol. (London) 81, 243-54 (1934).
763. Theobald, G. W.: Clin. Sc. 1, 225 (1934).
764. Thomas, W. C. Jr.: J. Clin. Endocrinol. 17, 565 (1957).
765. Thomson, J.: Arch. Dis. Childh. 19, 169 (1944).
766. Thomson, W. B.: J. Physiol. (London) 150, 284-94 (1960).
767. Thorn, N. A.: J. Exp. Med. 105, 585-90 (1957).
768. Thorn, N. A.: Physiol. Revs. 38, 169-95 (1958).
769. Thorn, N. A.: Acta endocrinol. (København), Vol. XXXII, Fasc. 1, S. 123 (1959).
770. Thorn, N. A.: Acta endocrinol. (København), XXXII, 1, 128 (1959).
771. Thorn, N. A.: Acta endocrinol. (København), XXX, 472-6 (1959).
772. Thorn, N. A. und Silver, L.: J. Exper. Med. 105, 575-83 (1957).
773. Thorp, R. H.: Brit. J. Pharmacol. 3, 271-2 (1948).
774. Tramezzani, J. H. und Uranga, J.: Compt. rend. soc. biol. 148, 1665 (1954).
775. Trendelenburg, P.: Klin. Wschr. 7, 1679-80 (1928).

776. Tripod, I., Brüni, C. und Meier, R.: Arch.internat.pharmacodyn. 101, 1 (1955).
777. Tuppy, H.: Biochim.Biophys. Acta 11, 449 (1953).
778. Tuppy, H. und Nesvadba, H.: Mh.Chem. 88, 977 (1957).
779. Turner and Feienberg: Nature (London) 184, 1139 (1959).
780. Turner, R. A., Pierce, J. G. und du Vigneaud, V.: J. Biol. Chem. 191, 21 (1951).
781. Ullrich, K. J.: Dtsch.med. Wschr. 84, 1197-1202 (1959).
782. Ullrich, K. J., Drenckbahn, F. O. und Jarausch, K. H.: Pflüger's Arch. ges. Physiol. 261, 62 (1955).
783. Ullrich, K. J., Jarausch, K. H. und Overbeck, W.: Ber.ges.Physiol. 180, 131 (1956).
784. Uranga, J. V.: Compt.rend.soc.biol. 152, 186-7 (1958).
785. Ussing, H. H.: On Recent Developments in Cell Physiology. Proc. of the VIIth Colston Res. Soc. Symp. Ed. Kitching, J. A. New York: Academic Press 1954.
786. Del Vecchio, A., Genovese, E. und Martini, L.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 98, 641-4 (1958).
787. Veil und Tschilow: zit. in Rodeck 661.
788. Van den Velden, R.: Berliner klin. Wschr. 50, 2083-6 (1913).
789. Vera, R. und Croxatto, H.: J. Appl. Physiol. 7, 172 (1954).
790. Verney, E. B.: Lancet 2, 739 und 782-3 (1946).
791. Verney, E. B.: Proc. Roy. Soc. B. (London) 135, 25-105 (1947).
792. Verney, E. B.: Brit. Med. J. 21, 119-23 (1948).
793. Verney, E. B.: Irish J. med. Sci. 6 series, 377 (1954).
794. Verney, E. B.: Ärztl. Wschr. 13, 1010-8 (1958).
795. Verney, E. B.: Triangel 3, 8, 307-12 (1959).
796. Verney, E. B. und Starling, E. H.: J. Physiol. (London) 56, 353 (1922).
797. Du Vigneaud, V.: Science 123, 967-74 (1956).
798. Du Vigneaud, V., Bartlett, M. F. und Jöhl, A.: J. Am. Chem. Soc. 79, 5572-5 (1957).
799. Du Vigneaud, V., Fitt, P. S., Bodansky, M. und O'Connell, M.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 104, 653-6 (1960).
800. Du Vigneaud, V., Gish, D. T., Katsoyannis, P. G. und Hess, G. P.: J. Am. Chem. Soc. 80, 3355-8 (1958).
801. Du Vigneaud, V., Lawler, H. D. und Popenoe, E. A.: J. Am. Chem. Soc. 75, 4880-1 (1953).
802. Du Vigneaud, V., Ressler, Ch., Swan, J. M., Roberts, C. W., Katsoyannis, P. G. und Gordon, S.: J. Am. Chem. Soc. 75, 4880 (1953).

803. Du Vigneaud, V., Ressler, C. und Tribett, S.: J.biol.Chem. 205, 949 (1953).
804. Vogt, H.: Klin. Wschr. 17, 1148 (1938).
805. Vogt, M.: Brit. J. Pharmacol. 8, 193-6 (1953).
806. Volhard, F. und Schütte, E.: Dtsch. med. Wschr. 1425 (1950).
807. Vorherr, H. und Friedberg, V.: Klin. Wschr. 37, 1171-5 (1959).
808. Vorherr, H. und Friedberg, V.: Z. ges. exper. Med. 133, 602-8 (1960).
809. Vorherr, H. und Friedberg, V.: Klin. Wschr. 38, 447-9 (1960).
810. Vorherr, H. und Friedberg, V.: Arch. Gynäkol. 196, 200-6 (1961).
811. Walker, A. M.: Am. J. Physiol. 127, 519-40 (1939).
812. Walker, A. M., Bott, P. A., Oliver, J. und McDowell, M. C.: Am. J. Physiol. 134, 580-95 (1941).
813. Walker, J. M.: Quart. J. Med. 18, 51-5 (1949).
814. Walker, J. M.: Proc. Symp. Colston Res. Soc. 8, 221-32 (publ. 1957).
815. Wang, K. J.: Chin. J. Physiol. 13, 405 (1938).
816. Ward, D. N. und Guilleman, R.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 96, 568-70 (1957).
817. De Wardener, H. E. und Del Greco, F.: Clin. Sc. 14, 715 (1955).
818. De Wardener, H. E. und Herxheimer, A.: J. Physiol. (London) 139, 42 (1957).
819. Waring, A. J., Kajdi, L. und Tappan, V.: Am. J. Dis. Childr. 68, 323 (1944).
820. Waring, H. und Landgrebe, F. W.: in: The Hormones. Ed. Pincus, G. und K. V. New York: Academic Press (1950).
821. Weinstein, H., Berne, R. M. und Sachs, H.: Endocrinology 66, 712 (1960).
822. Werle, E. und Kalvelage, A.: Biochem. Z. 308, 405 (1941).
823. Werle, E., Semm, R. und Enzenbach, R.: Arch. Gynäk. 177, 211 (1950).
824. De Wesselow, O. L. V. S. und Griffith, W. J.: Brit. J. exper. Path. 15, 45-51 (1934).
825. Wesson, L. G. und Anslow, W. P. Jr.: Am. J. Physiol. 170, 255-69 (1952).
826. West, C. D., Kaplan, S. A., Fomon, S. J. und Rapoport, S.: Am. J. Physiol. 170, 239-54 (1952).
827. West, J. R. und Kramer, J. J.: Pediatrics 15, 424 (1955).
828. Weston, R. E., Horowitz, H. B., Grossman, J., Hanenson, I. B. und Leiter, L.: J. Clin. Endocrinol. 16, 322 (1956).
829. White, A. G., Kurtz, M. und Rubin, G.: Am. J. Med. 16, 220 (1954).
830. White, A. G., Rubin, G. und Leiter, L.: J. Clin. Invest. 32, 931 (1953).
831. White, H. L., Heinbecker, P. und Rolf, D.: Am. J. Physiol. 136, 534 (1942).

832. De Wied, D.: *Endocrinology* 68, 6, 956-70 (1961).
833. De Wied, D., Bouman, P. R. und Smelik, P. G.: *Endocrinology* 62, 605-13 (1958).
834. Williams, R. H. und Henry, C.: *Ann. Int. Med.* 27, 84 (1947).
835. Wingstrand, K. G.: *Ark.f. Zoologi* 6, 41 (1953).
836. Wirz, H.: *Helvet. physiol. et pharmacol. Acta* 11, 20 (1953).
837. Wirz, H.: *Helvet. physiol. et pharmacol. Acta* 14, 353-62 (1956).
838. Wirz, H.: *The Neurohypophysis: Symp. Colst. Res. Soc.* 157-69 (publ. in 1957).
839. Wirz, H., Hargitay, B. und Kuhn, W.: *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 9, 196-207 (1951).
840. Wolff, H. P. und Koczorek, Kh. R.: *Klin. Wschr.* 33, 1104 (1955).
841. Wolff, H. P., Koczorek, Kh. R. und Buchborn, E.: *Acta endocrinol.* 27, 45-58 (1958).
842. Woodbury, R. A., Ahlquist, R. P., Torpin, R., Watson, W. G. und Abreu, B.:
843. Wooley: *J. Am. Chem. Soc.* 76, 316 (1954).
844. Yampolsky, Ya. S.: *Byull. Eksp. Biol. I. Med.* 49/2, 32-6 (1960).
(ref. in *Excerpta Medica, Endocrinol.* 15/8, 344 (1961)).
845. Zaks, M. G., Krestinskaya, T. V. und Titova, L. K.: *Evoljutsiya Fiziol. Funktsii* (Moskau-Leningrad: Akad. Nauk. S. S. R.) Sbornik 166-72 (1960).
846. Zanchi, M.: *Fol. endocr. (Pisa)* 8, 191-229 (1955).
847. Zetler, G.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* 216, 193 (1952).
848. Zuidema, G. D. und Clarke, N. P.: *Am. J. Physiol.* 188, 616 (1957).
849. Zuidema, G. D., Clarke, N. P. und Minton, M. F.: *Am. J. Physiol.* 187, 85 (1956).
850. Zuspan, F. P., Barnes, A. C. und Dillhoefer, J. R.: *Am. J. Obstetr. Gynec.* 76, 619-25 (1958).

LEBENS LAUF

Am 27. November 1935 wurde ich als Sohn der Eheleute Josef Peterschmitt, Landwirtschaftsrat, und Elfriede, geb. Stalter, in Kaiserslautern geboren. Nach Besuch des humanistischen Gymnasiums daselbst und Ablegung der Reifeprüfung im Frühjahr 1955 immatrikulierte ich im Mai 1955 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich nach elfsemestrigem Medizinstudium 1960 das medizinische Staatsexamen bestand. Anschließend arbeitete ich am experimentellen Teil meiner Doktorarbeit in der Universitäts-Frauenklinik in Mainz. Seit Herbst 1961 bin ich als Medizinalpraktikant im amerikanischen Armeekrankenhaus in Landstuhl tätig.

